

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7187449号

(P7187449)

(45)発行日 令和4年12月12日(2022.12.12)

(24)登録日 令和4年12月2日(2022.12.2)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 209/96 (2006.01)

C 0 7 D 209/96

C S P

C 0 7 D 491/107 (2006.01)

C 0 7 D 491/107

C 0 7 D 403/12 (2006.01)

C 0 7 D 403/12

C 0 7 D 277/82 (2006.01)

C 0 7 D 277/82

C 0 7 D 405/06 (2006.01)

C 0 7 D 405/06

請求項の数 15 (全159頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-517090(P2019-517090)

(86)(22)出願日 平成29年9月29日(2017.9.29)

(65)公表番号 特表2019-533650(P2019-533650  
A)

(43)公表日 令和1年11月21日(2019.11.21)

(86)国際出願番号 PCT/US2017/054468

(87)国際公開番号 WO2018/064557

(87)国際公開日 平成30年4月5日(2018.4.5)

審査請求日 令和2年9月25日(2020.9.25)

(31)優先権主張番号 62/402,863

(32)優先日 平成28年9月30日(2016.9.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/509,620

(32)優先日 平成29年5月22日(2017.5.22)

最終頁に続く

(73)特許権者 513137330

エピザイム, インコーポレイティド  
アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0  
2 1 3 9, ケンブリッジ, テクノロジー  
スクエア 4 0 0, フォース フロア

(74)代理人 100169904

弁理士 村井 康司

(74)代理人 100117422

弁理士 堀川 かおり

(72)発明者 ジョン エメルソン キャンベル

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州  
0 2 1 3 8, ケンブリッジ, マウント  
オーバン ストリート 5 8 1, ユニット  
1

(72)発明者 ケニス ウィリアム ダンカン

最終頁に続く

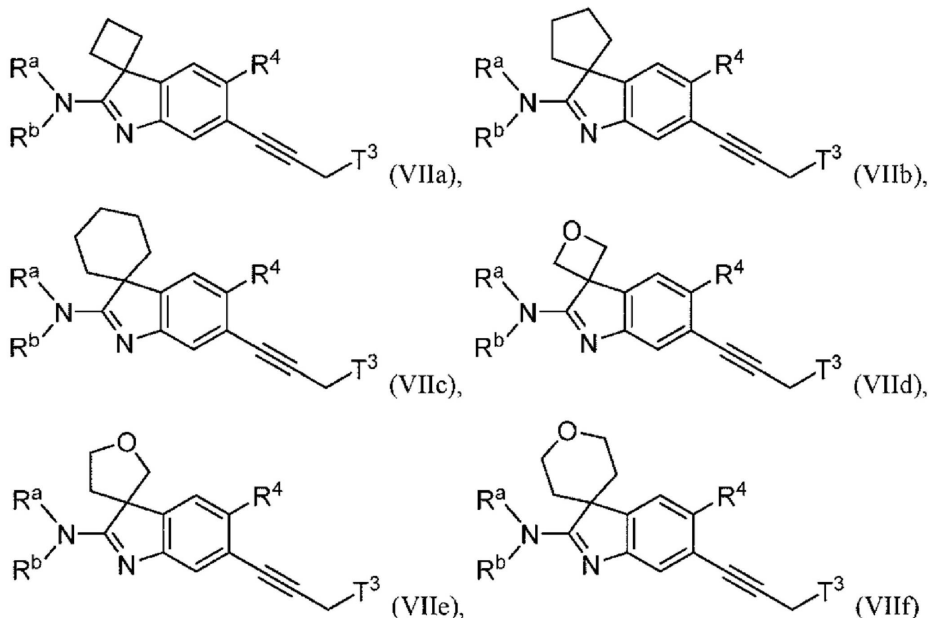
(54)【発明の名称】 E H M T 2 阻害剤としての置換された融合二環式または三環式複素環化合物

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(V I I a)、(V I I b)、(V I I c)、(V I I d)、(V I I e)、または  
(V I I f)の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物もしくは互変異性体の  
薬学的に許容される塩。

## 【化 1】



10

(式中、

$R^a$  および  $R^b$  は各々独立に H または  $R^{S5}$  であり、または  $R^a$  および  $R^b$  は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し；ここで、 $R^{S5}$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、 $R^{S5}$ 、および  $R^a$  と  $R^b$  によって形成されたヘテロシクロアルキルは各々独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルの 1 つまたは複数で任意に置換され、あるいは；

20

$R^4$  は、 $-Q^3-T^3$  であり、ここで、 $Q^3$  は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、

30

各  $T^3$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $-SO_2R^5$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、または  $NR^5R^6$  の 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルの 1 つまたは複数で任意に置換され；

40

$R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は各々独立に H またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

各  $R^8$  は独立に  $-Q^4-T^4$  であり、ここで、 $Q^4$  は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $T^4$  は H、ハロ、または  $R^{S3}$  であり、ここで、 $R^{S3}$  は  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 $R^{S3}$  は 1 つ

50

または複数の - Q<sup>5</sup> - T<sup>5</sup> で任意に置換され、ここで、各 Q<sup>5</sup> は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシの 1 つまたは複数でそれぞれ任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキレン、C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> アルケニレン、もしくは C<sub>2</sub> ~ C<sub>3</sub> アルキニレンリンカーであり、各 T<sup>5</sup> は独立に H、ハロ、シアノ、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>12</sub> シクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリール、OR<sup>c</sup>、C(O)R<sup>c</sup>、NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、C(O)NR<sup>c</sup>R<sup>d</sup>、S(O)<sub>2</sub>R<sup>c</sup>、および NR<sup>c</sup>C(O)R<sup>d</sup> からなる群から選択され、R<sup>c</sup> および R<sup>d</sup> は各々独立に H または 1 つまたは複数のハロで任意に置換された C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキルであり；または - Q<sup>5</sup> - T<sup>5</sup> はオキソである。)

【請求項 2】

以下の化合物およびその薬学的に許容される塩から選択される請求項 1 に記載の化合物。

10

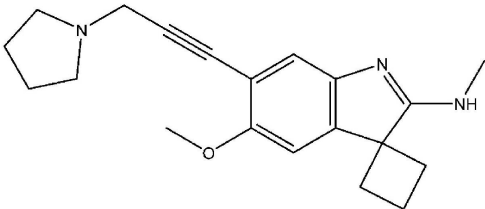
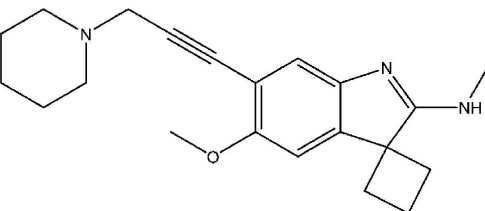
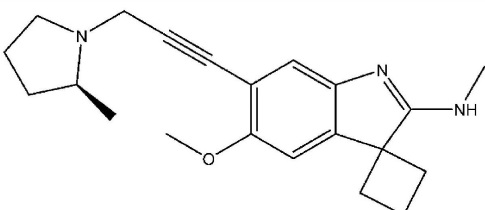
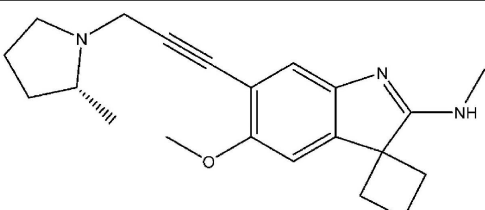
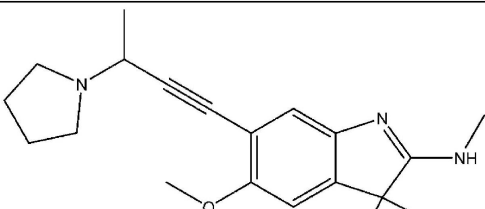
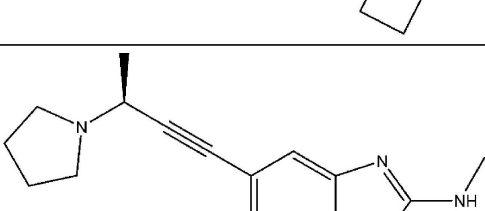
20

30

40

50

## 【化 2】

74	
75	
82	
83	
84	
85	

10

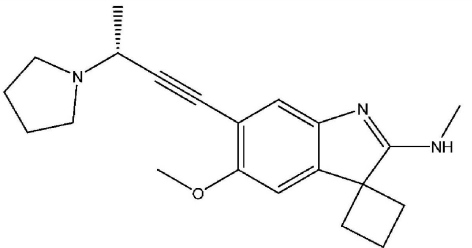
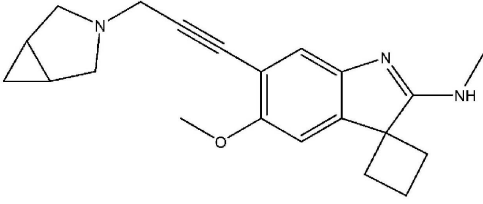
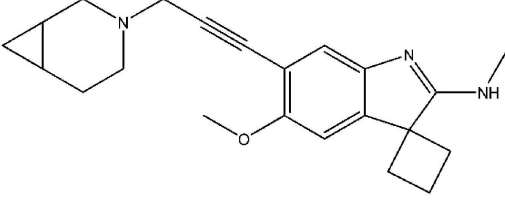
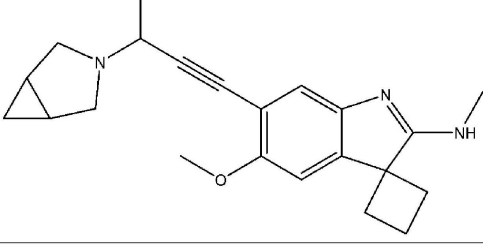
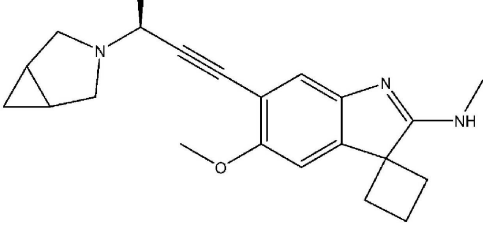
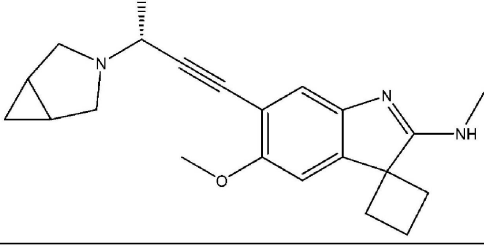
20

30

40

50

## 【化 3】

86	
87	
88	
89	
90	
91	

10

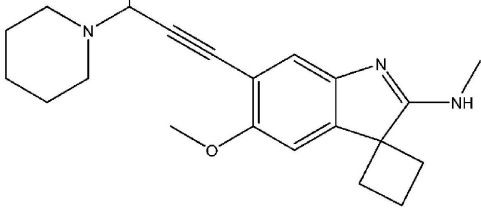
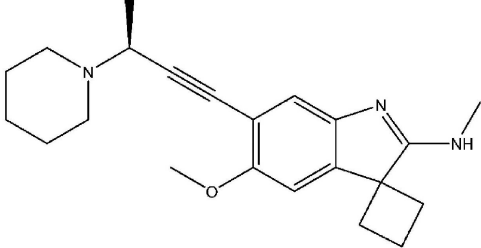
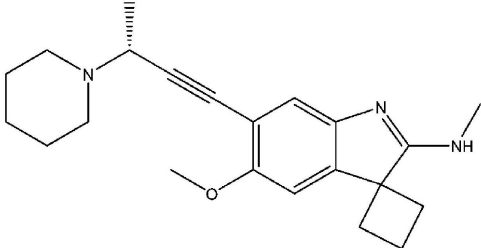
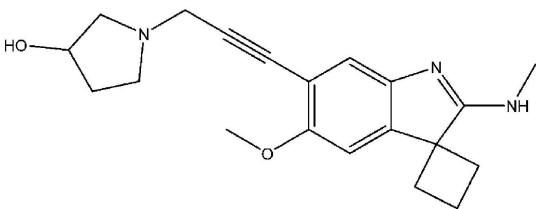
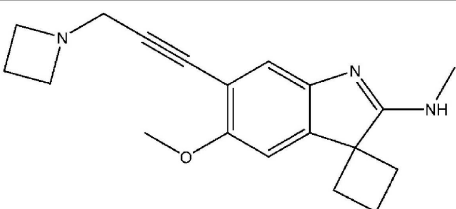
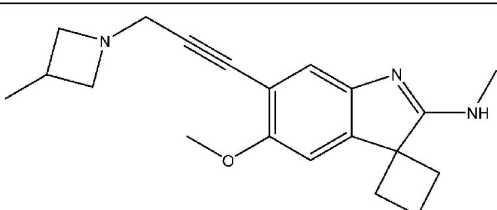
20

30

40

50

## 【化 4】

92	
93	
94	
95	
96	
97	

10

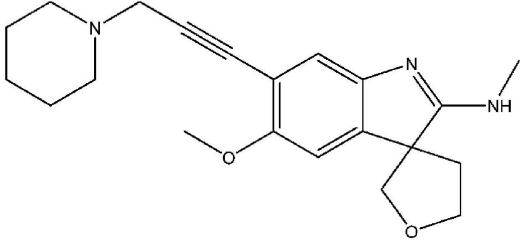
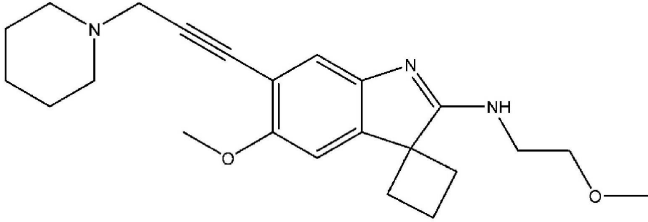
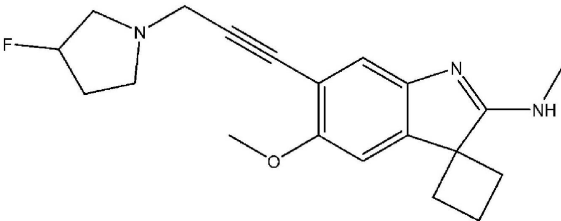
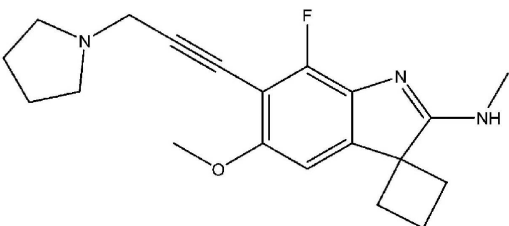
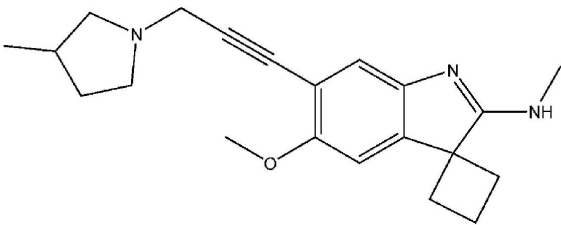
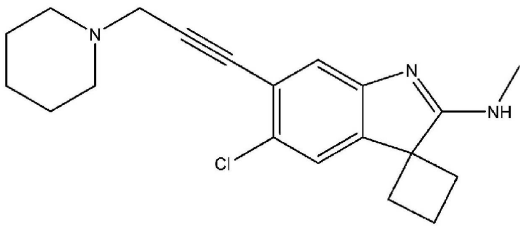
20

30

40

50

## 【化 5】

98	
99	
100	
101	
106	
107	

10

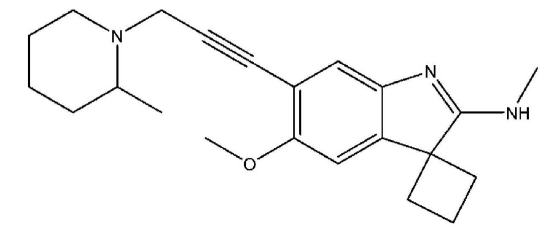
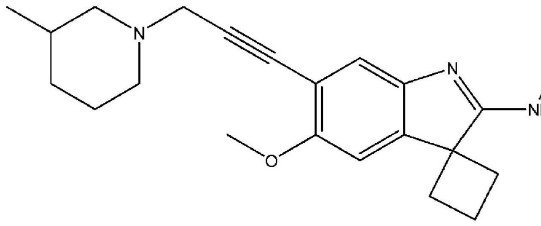
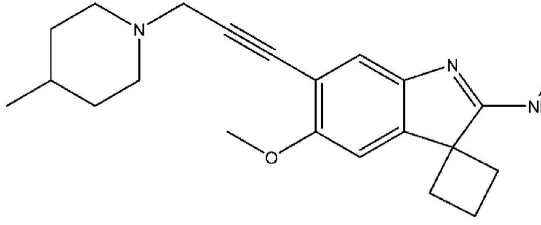
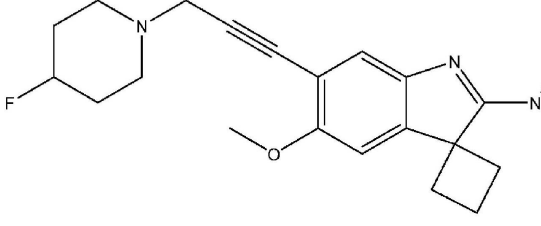
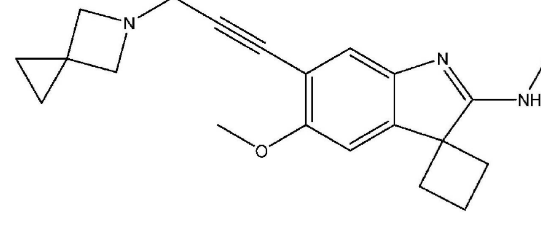
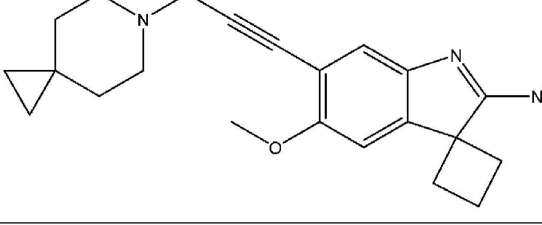
20

30

40

50

## 【化 6】

110	
111	
112	
113	
114	
115	

10

20

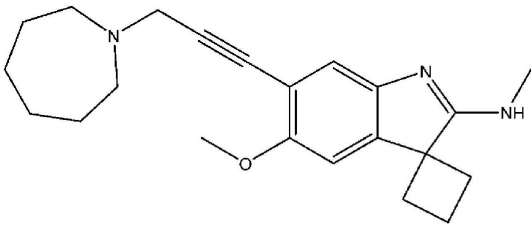
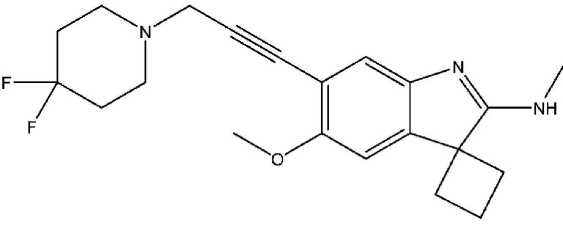
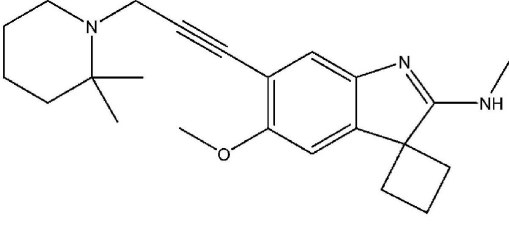
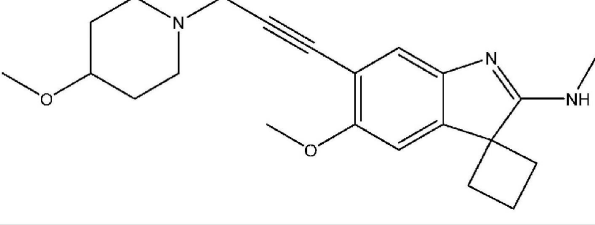
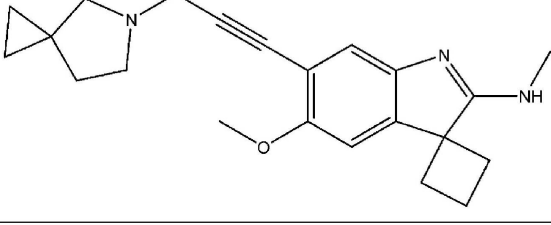
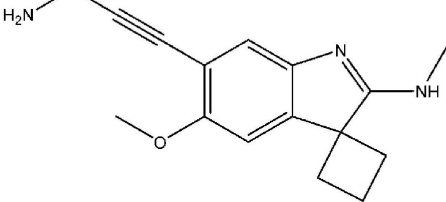
30

40

50



## 【化 7】

116	
117	
118	
119	
120	
121	

10

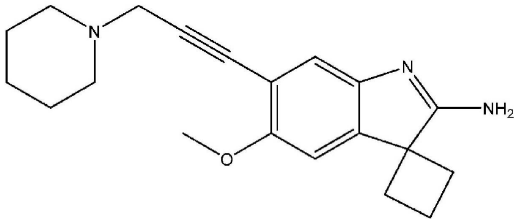
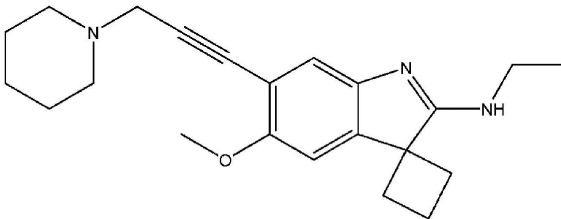
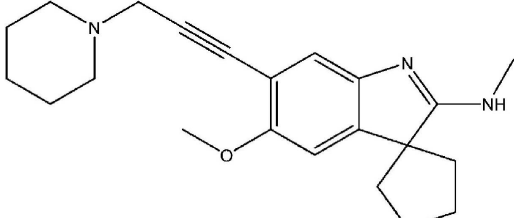
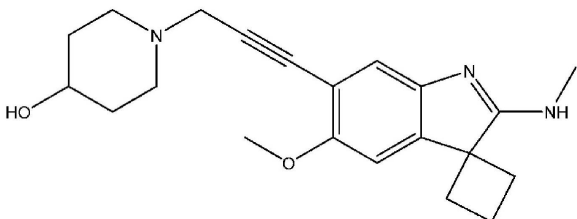
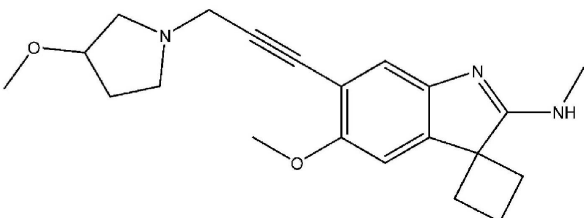
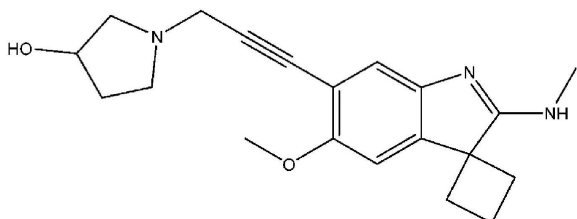
20

30

40

50

## 【化 8】

122	
123	
124	
125	
126	
127	

10

20

30

40

50

## 【化 9】

128	
129	
130	
131	
132	
133	

10

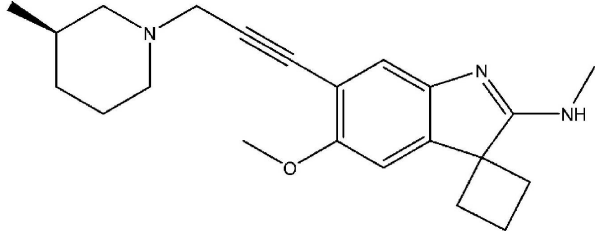
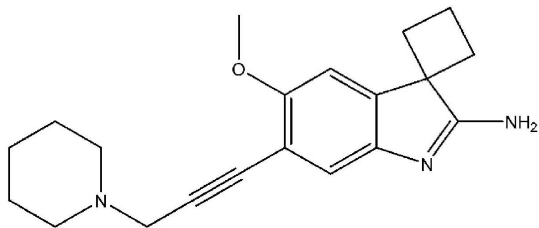
20

30

40

50

【化 1 0】

134	 <chem>CN1CCCCC1CN#CC#Cc2cc3c(cc2OC)c4c(c3)C(=N1)C(=C4)C5CCCC5</chem>
141	 <chem>Nc1c2c(cc3cc(OC)cc3c2n1)C(=C4)C(=C4)C5CCCC5CN6CCCCC6</chem>

10

【請求項 3】

前記化合物が、A b I、A u r A、C H K 1、M A P 4 K、I R A K 4、J A K 3、E p h A 2、F G F R 3、K D R、L c k、M A R K 1、M N K 2、P K C b 2、S I K、およびS r cからなる群から選択されるキナーゼを阻害する請求項1又は2に記載の化合物。

**【請求項 4】**

前記化合物が、 $100\text{ nM}$ 以上の酵素阻害  $\text{IC}_{50}$  値でキナーゼを阻害する請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項 5】**

前記化合物が、 $1\text{ }\mu\text{M}$ 以上の酵素阻害  $\text{IC}_{50}$  値でキナーゼを阻害する請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項 6】**

前記化合物が、 $2\text{ }\mu\text{M}$ 以上の酵素阻害  $\text{IC}_{50}$  値でキナーゼを阻害する請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項 7】**

前記化合物が、5  $\mu$  M以上の酵素阻害 I C<sub>50</sub> 値でキナーゼを阻害する請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

前記化合物が、 $10\text{ }\mu\text{M}$ 以上の酵素阻害  $\text{IC}_{50}$  値でキナーゼを阻害する請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

**【請求項 9】**

前記化合物が、 $100\text{ }\mu\text{M}$ 以上の酵素阻害  $\text{IC}_{50}$  値でキナーゼを阻害する請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

前記化合物が、 $1000\text{ }\mu\text{M}$ 以上の酵素阻害  $\text{IC}_{50}$  値でキナーゼを阻害する請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容されるキャリアとを含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

E H M T に媒介される疾患または障害を予防または治療するための請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

E H M T 1 および E H M T 2 から選択されるメチルトランスフェラーゼ酵素の阻害によ

20

30

40

50

って、血液疾患を予防または治療するための請求項 1 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記血液疾患は、鎌状赤血球貧血または - サラセミアであるか、血液癌である請求項 1 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 5】

式 (V I I a)、(V I I b)、(V I I c)、(V I I d)、(V I I e)、または (V I I f) のいずれかの化合物は、E H M T 2 の選択的阻害剤である請求項 1 3 記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

10

【0 0 0 1】

関連出願

本出願は、2 0 1 6 年 9 月 3 0 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 4 0 2 , 8 6 3 号明細書および 2 0 1 7 年 5 月 2 2 日に出願された同第 6 2 / 5 0 9 , 6 2 0 号明細書の優先権および利益を主張し；それぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

タンパク質リジン残基のメチル化は、真核細胞内の重要なシグナル伝達機構であり、ヒストンリジンのメチル化状態は、エピジェネティックな遺伝子調節に関して多くのタンパク質およびタンパク質複合体によって認識されるシグナルをコードする。

20

【0 0 0 3】

ヒストンのメチル化は、ヒストンメチルトランスフェラーゼ (H M T) によって触媒され、H M T は、様々なヒトの疾患に関与している。H M T は、遺伝子発現を活性化または抑制する役割を担うことができ、特定の H M T (例えば、真正染色質ヒストン - リジン N - メチルトランスフェラーゼ 2 または E H M T 2、G 9 a と呼ばれる) は、腫瘍抑制タンパク質などの多くの非ヒストンタンパク質をメチル化し得る (例えば、L i u e t a l . , J o u r n a l o f M e d i c i n a l C h e m i s t r y 5 6 : 8 9 3 1 - 8 9 4 2 , 2 0 1 3 および K r i v e g a e t a l . , B l o o d 1 2 6 ( 5 ) : 6 6 5 - 6 7 2 , 2 0 1 5 を参照)。

【0 0 0 4】

30

2 つの関連する H M T、E H M T 1 および E H M T 2 は、過剰発現され、または鎌状赤血球貧血 (例えば、R e n n e v i l l e e t a l . , B l o o d 1 2 6 ( 1 6 ) : 1 9 3 0 - 1 9 3 9、2 0 1 5 を参照) および増殖性疾患 (例えば、癌)、および他の血液疾患などの疾患および障害に役割を担う。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

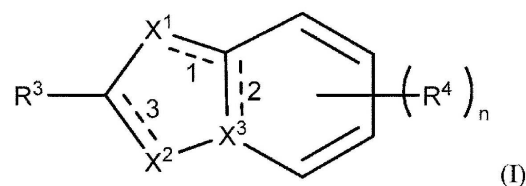
【0 0 0 5】

概要

一態様において、本開示は、以下の式 (I)：

【化 1 1】

40



(式中、  
X<sup>1</sup>は

【化 1 2】

1

が単結合の場合、O、S、 $CR^1R^{1'}$ 、もしくは $NR^{1'}$ であり、または $X^1$ は

【化 1 3】

1

が二重結合の場合、Nであり；

 $X^2$ は

【化 1 4】

3

が二重結合の場合、Nもしくは $CR^2$ であり、または $X^2$ は

【化 1 5】

3

が単結合の場合、 $NR^{2'}$ であり；

 $X^3$ はNまたはCであり； $X^3$ がNである場合、

【化 1 6】

1

は二重結合であり、

【化 1 7】

2

が単結合であり、 $X^3$ がCである場合、

【化 1 8】

1

は単結合であり、

【化 1 9】

2

は二重結合であり；

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^{1'}$ は各々独立に -  $Q^1$  -  $T^1$ であり、ここで、各 $Q^1$ は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、各 $T^1$ は独立にH、ハロ、シアノ、 $NR^5R^6$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、 $OR^5$ 、または $R^{5'}$ であり、ここで、 $R^{5'}$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員へ

10

20

30

40

50

テロアリアルであり、 $R^{S1}$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^6$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換され；または

$R^1$ および $R^{11}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは4員～12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換され；

$R^1$ および $R^2$ は各々独立に $-Q^2-T^2$ であり、ここで、 $Q^2$ は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 $T^2$ はH、ハロ、シアノ、または $R^{S2}$ であり、ここで、 $R^{S2}$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり、 $R^{S2}$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^6$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換され；

$R^3$ はH、 $NR^aR^b$ 、 $OR^a$ 、または $R^{S4}$ であり、ここで、 $R^{S4}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $R^a$ および $R^b$ は各々独立にHもしくは $R^{S5}$ であり、または $R^a$ および $R^b$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルを形成し；ここで、 $R^{S5}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルであり、 $R^{S4}$ 、 $R^{S5}$ 、および $R^a$ と $R^b$ によって形成されたヘテロシクロアルキルは各々独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリアル、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルの1つまたは複数で任意に置換され、または；

$R^3$ と $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^{11}$ の1つは、それらが結合している原子と一緒に、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_3$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリアルを形成し；または

$R^3$ はオキソであり、

【化20】

3

は単結合であり；

各 $R^4$ は独立に $-Q^3-T^3$ であり、ここで、各 $Q^3$ は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、各 $T^3$ は独立にH、ハロ、シアノ、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、5員～10員ヘテロアリアル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、5員～10員ヘテロアリアル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、または4員～12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル

10

20

30

40

50

、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $-SO_2R^5$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、または  $NR^5R^6$  の 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルの 1 つまたは複数で任意に置換され；

$R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は各々独立に H または ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくは ジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^8$  は  $-Q^4-T^4$  であり、ここで、 $Q^4$  は結合または ハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $T^4$  は H、ハロ、または  $R^{S3}$  であり、ここで、 $R^{S3}$  は  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 $R^{S3}$  は 1 つまたは複数の  $-Q^5-T^5$  で任意に置換され、ここで、各  $Q^5$  は独立に結合または ハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシの 1 つまたは複数でそれぞれ任意に置換された  $C_1 \sim C_3$  アルキレン、 $C_2 \sim C_3$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_3$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^5$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリール、 $OR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $NR^cR^d$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^c$ 、および  $NR^cC(O)R^d$  からなる群から選択され、 $R^c$  および  $R^d$  は各々独立に H または 1 つまたは複数のハロで任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；または  $-Q^5-T^5$  はオキソであり；

n は 1、2、3、または 4 であり、ここで、化合物は

10

20

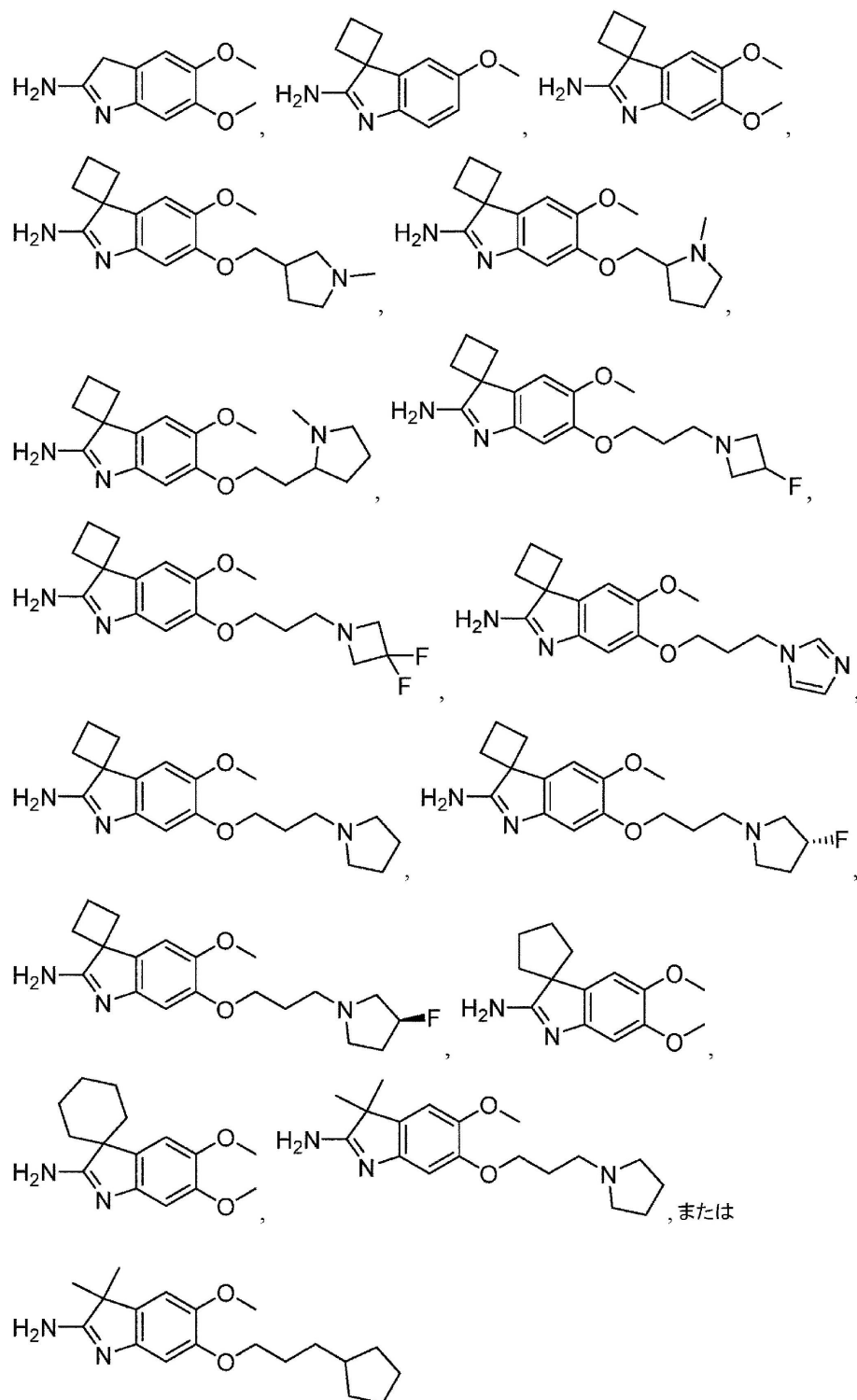
30

40

50



## 【化 2 1】



ではない)

の置換された融合二環式または三環式複素環化合物、またはその互変異性体、またはその化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩を特徴とする。

## 【0006】

いくつかの実施形態では、 $n$  が 2 であり、 $X^1$  が  $CR^1R^{1'}$  であり、 $X^2$  が  $N$  であり、 $X^3$  が  $C$  であり、 $R^3$  が  $NH_2$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  が  $OR^7$  である場合：

(1)  $R^1$  および  $R^{1'}$  の少なくとも 1 つは  $-Q^1-T^1$  であり、ここで、 $Q^1$  はハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレンリンカーであり、 $T^1$  はシアノ、 $NR^5R^6$ 、 $C(O)NR^5$

10

20

30

40

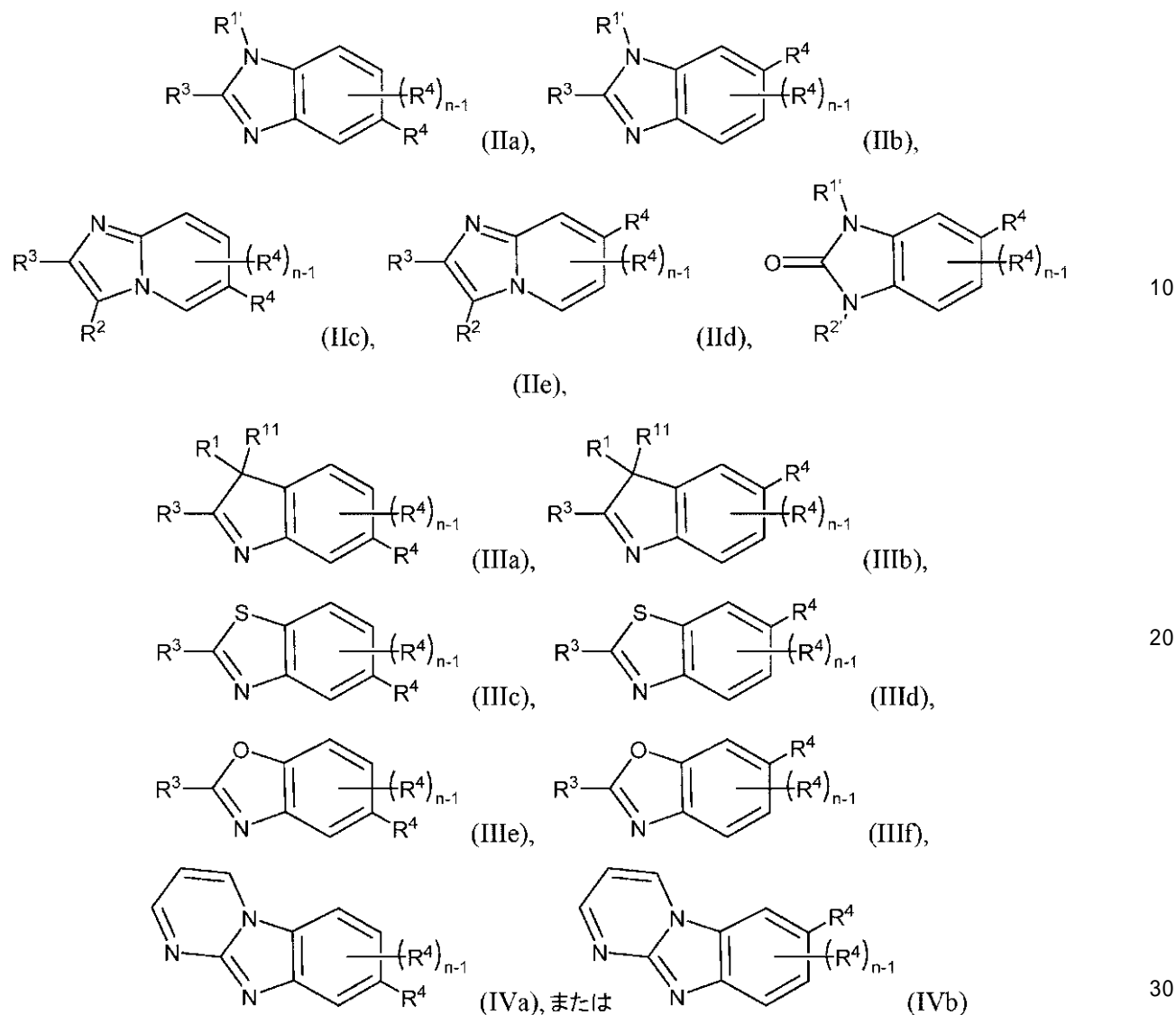
50

(2)  $R^1$  および  $R^{1'}$  の少なくとも1つは -  $Q^1$  -  $T^1$  であり、ここで、 $Q^1$  はハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニレンまたは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $T^1$  はH、ハロ、シアノ、 $NR^5R^6$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、 $OR^5$ 、または  $R^{S1}$  であり、ここで、 $R^{S1}$  は  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 $R^{S1}$  はハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^6$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換され；または

(4) R<sup>1</sup>およびR<sup>11</sup>は、それらが結合している炭素原子と一緒に、C<sub>7</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキルまたはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、C<sub>7</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキルまたは4員～12員ヘテロシクロアルキルは八口、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換される、の1つに当てはまる。

式 ( I ) の化合物のサブセットは、式 ( I I a )、( I I b )、( I I c )、( I I d )、( I I e )、( I I I a )、( I I I b )、( I I I c )、( I I I d )、( I I I e )、( I I I f )、( I V a )、および ( I V b ) :

## 【化 1 2】

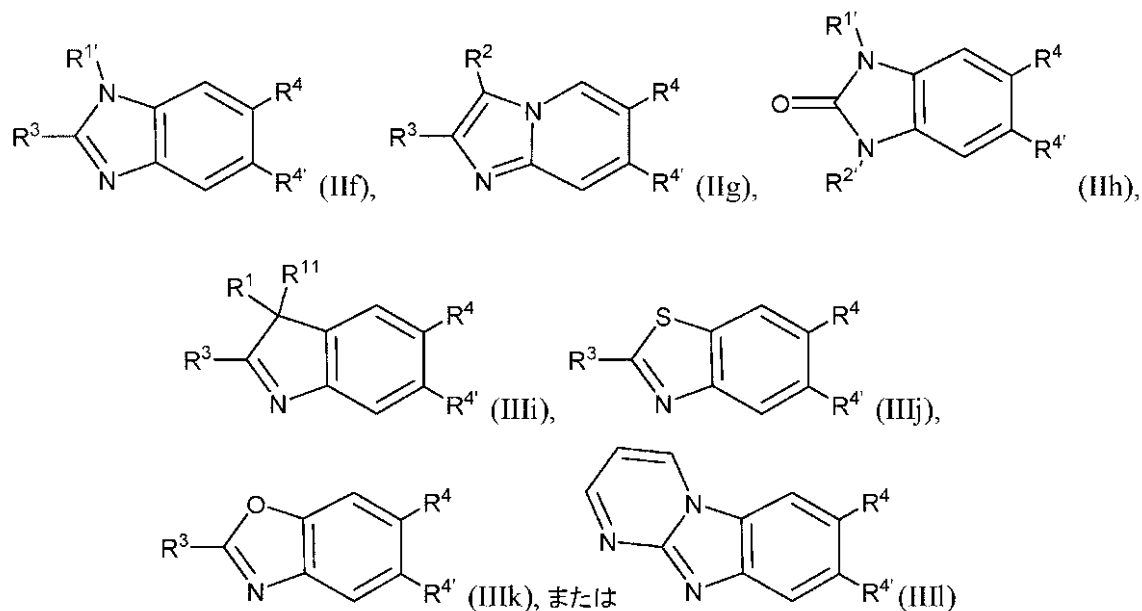


の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

## 【0008】

式 (I) の化合物のサブセットはまた、式 (II f)、(II g)、(II h)、(II i)、(II j)、(II k)、および (II l) :

## 【化 1 3】



10

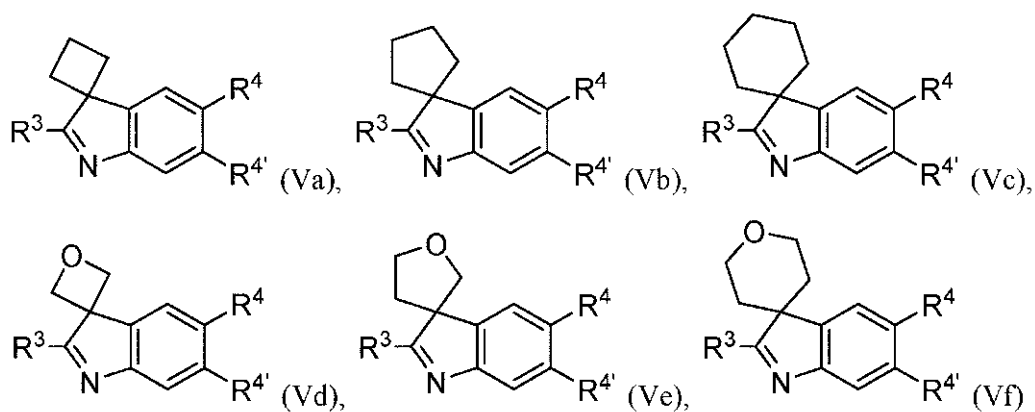
の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩も含む。

20

## 【0009】

式 (I) の化合物のサブセットはまた、式 (Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、および (Vf) :

## 【化 1 4】



30

の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩も含む。

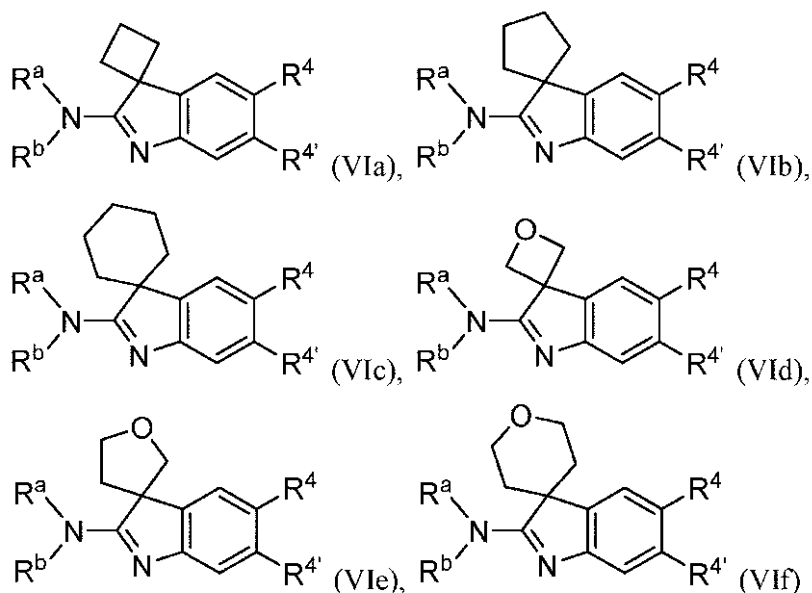
## 【0010】

式 (I) の化合物のサブセットはまた、式 (VIa)、(VIb)、(VIc)、(VI d)、(VI e)、および (VI f) :

40

50

## 【化 1 5】



10

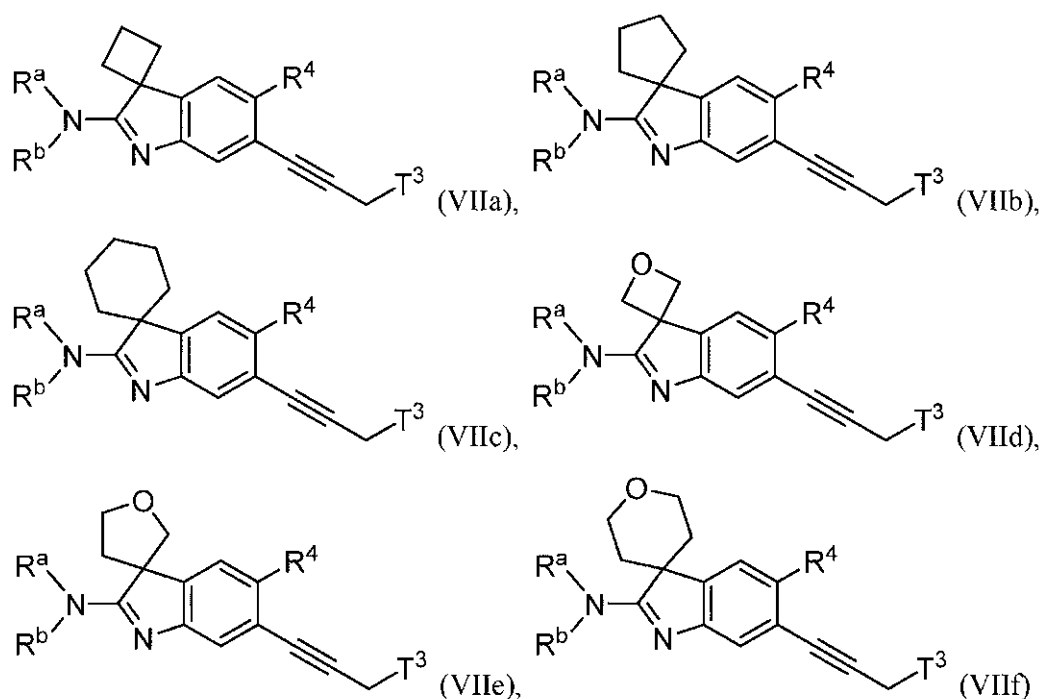
の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩も含む。

20

## 【0011】

式 (I) の化合物のサブセットはまた、式 (VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、(VIId)、(VIIe)、および (VIIf) :

## 【化 1 6】



30

40

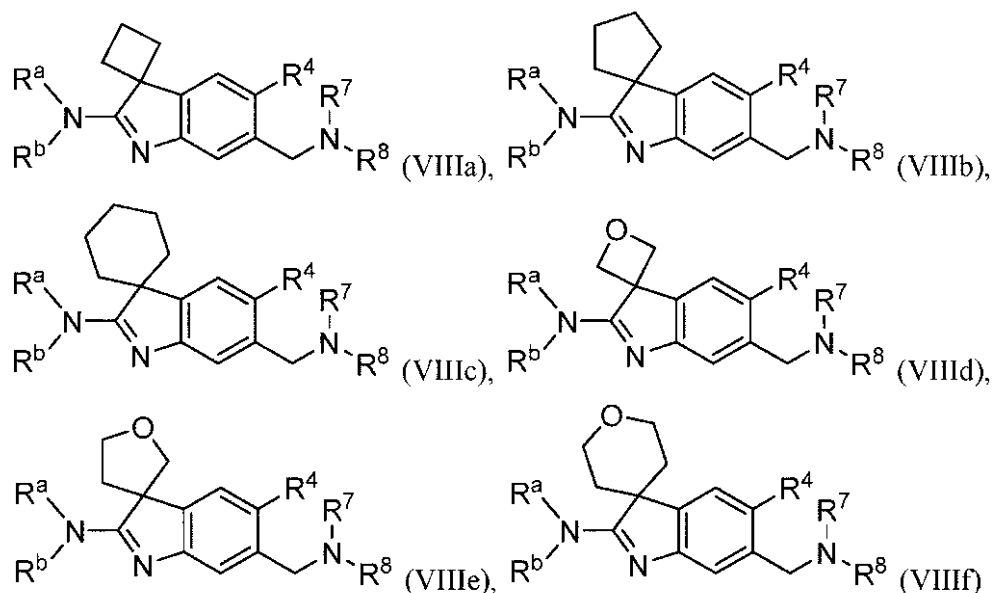
の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩も含む。

## 【0012】

式 (I) の化合物のサブセットはまた、式 (VIIIa)、(VIIIb)、(VIIIc)、(VIId)、(VIIIE)、および (VIIf) :

50

## 【化 17】



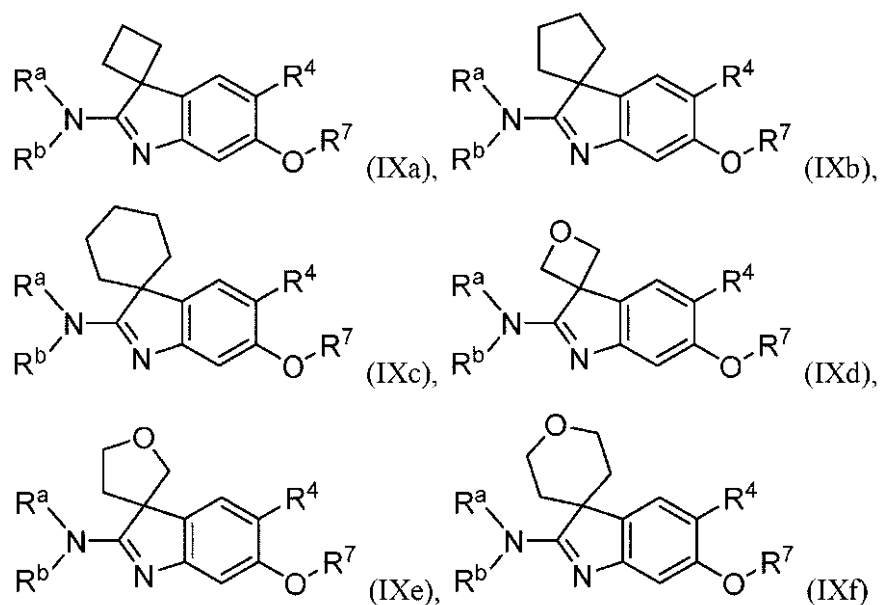
の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩も含む。

20

## 【0013】

式 (I) の化合物のサブセットはまた、式 (IXa)、(IXb)、(IXc)、(IXd)、(IXe)、および (IXf) :

## 【化 18】



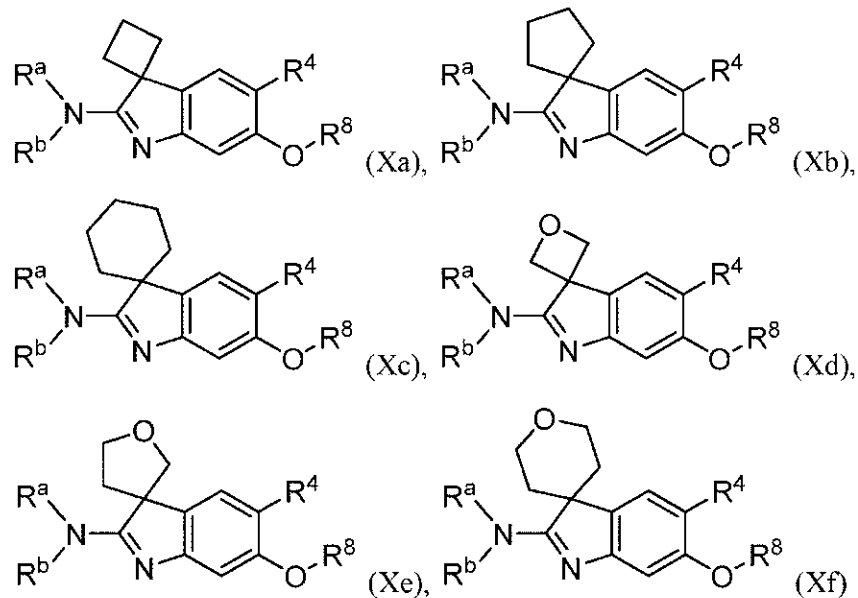
の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩も含む。

## 【0014】

式 (I) の化合物のサブセットはまた、式 (Xa)、(Xb)、(Xc)、(Xd)、(Xe)、および (Xf) :

50

## 【化 19】



10

の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩も含む。

20

## 【0015】

特定の実施形態では、この化合物は、EHMT2の選択的阻害剤である式(I)~(Xf)のいずれかの化合物から選択される。例えば、いくつかの実施形態では、この化合物は、約1  $\mu$ M以下、500 nM以下、200 nM以下、100 nM以下、または50 nM以下の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でEHMT2を阻害する化合物から選択される。

## 【0016】

特定の実施形態では、この化合物は、キナーゼ阻害活性を示さないか、または最小限のキナーゼ阻害活性のみを示す。例えば、いくつかの実施形態では、この化合物は、測定可能なレベルよりも低い、または有意な酵素阻害に関連しないIC<sub>50</sub>値に対応するレベルのキナーゼ活性を示す。

30

## 【0017】

特定の実施形態では、この化合物は、約100 nM以上、1  $\mu$ M以上、10  $\mu$ M以上、100  $\mu$ M以上、または1000  $\mu$ M以上の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でキナーゼを阻害する式(I)~(Xf)のいずれかの化合物から選択される。

## 【0018】

特定の実施形態では、化合物は、約1 mM以上の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でキナーゼを阻害する、式(I)~(Xf)のいずれかの化合物から選択される。

## 【0019】

特定の実施形態では、化合物は、1  $\mu$ M以上、2  $\mu$ M以上、5  $\mu$ M以上、または10  $\mu$ M以上の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でキナーゼを阻害する式(I)~(Xf)のいずれかの化合物から選択され、ここで、キナーゼは、以下：Abi、AurA、CHK1、MAP4K、IRAK4、JAK3、EphA2、FGFR3、KDR、Lck、MARK1、MNK2、PKC $\beta$ 2、SIK、およびSrcのうちの1つまたは複数である。

40

## 【0020】

1つまたは複数の薬学的に許容されるキャリアと、本明細書に記載の式(I)~(Xf)のいずれかの1つまたは複数の化合物とを含む医薬組成物も本明細書で提供される。

## 【0021】

本開示の別の態様は、EHMTに媒介される障害を予防または処置する方法である。この方法は、それを必要とする被験体に、治療有効量の式(I)~(Xf)のいずれかの化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される

50

塩を投与することを含む。E H M T に媒介される障害は、E H M T 1 または E H M T 2 またはその両方の活性によって少なくとも部分的に媒介される、疾病、障害、または状態である。いくつかの実施形態では、E H M T に媒介される障害は、血液疾患または障害である。特定の実施形態では、E H M T に媒介される障害は、増殖性疾患（例えば白血病、肝細胞癌、前立腺癌、および肺癌などの癌）、依存症（例えば、コカイン依存症）、および精神遅滞から選択される。

【 0 0 2 2 】

特に記載しない限り、処置方法のいずれの説明も、このような処置または予防を、本明細書に記載されたまま提供するための化合物の使用、ならびにこのような状態を処置または予防するための薬剤を調製するためのこの化合物の使用を含む。この処置は、ヒト、またはげっ歯類および他の疾患モデルを含む非ヒト動物の処置を含む。本明細書に記載の方法は、E H M T に媒介される障害を処置または予防するための好適な候補を特定するのに使用され得る。例えば、本開示は、E H M T 1 または E H M T 2 またはその両方の阻害剤を特定する方法も提供する。

10

【 0 0 2 3 】

例えば、いくつかの実施形態では、E H M T に媒介される疾患または障害は、E H M T 1 または E H M T 2 による遺伝子サイレンシングに関連する障害、例えば、E H M T 2 による遺伝子サイレンシングに関連する血液疾患または障害を含む。

【 0 0 2 4 】

例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、E H M T 1 または E H M T 2 による遺伝子サイレンシングに関連する疾患または障害を有する被験体に、治療有効量の本明細書に記載の式の 1 つまたは複数の化合物を投与する工程を含み、ここで、この化合物は、E H M T 1 または E H M T 2 のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害し、それによって、疾患または障害を処置する。

20

【 0 0 2 5 】

例えば、いくつかの実施形態では、血液疾患または障害は、鎌状赤血球貧血およびサラセミアからなる群から選択される。

【 0 0 2 6 】

例えば、いくつかの実施形態では、血液疾患または障害は、血液癌である。

【 0 0 2 7 】

例えば、いくつかの実施形態では、血液癌は、急性骨髄性白血病（A M L）または慢性リンパ球性白血病（C L L）である。

30

【 0 0 2 8 】

例えば、いくつかの実施形態では、この方法は、それを必要とする被検体からの血液細胞を含むサンプル中の、E H M T 1 または E H M T 2 によるヒストンメチル化の程度を検出するためのアッセイを行う工程をさらに含む。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態では、ヒストン基質中の H 3 - K 9 のメチル化を検出するためのアッセイを行う工程は、標識されたメチル基の組み込みを測定することを含む。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、標識されたメチル基は、同位体で標識されたメチル基である。

40

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、ヒストン基質中の H 3 - K 9 のメチル化を検出するためのアッセイを行う工程は、ヒストン基質を、ジメチル化 H 3 - K 9 に特異的に結合する抗体と接触させることを含む。

【 0 0 3 2 】

本開示のさらに別の態様は、H 3 - K 9 の、ジメチル化 H 3 - K 9 への転化を阻害する方法である。この方法は、変異型 E H M T、野生型 E H M T、またはその両方を、H 3 - K 9 を含むヒストン基質および有効量の本開示の化合物と接触させる工程を含み、ここで、この化合物は、E H M T のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害し、それによ

50



って、H 3 - K 9 の、ジメチル化 H 3 - K 9 への転化を阻害する。

【 0 0 3 3 】

さらに、本明細書に記載の化合物または方法は、研究目的（例えば、エピジェネティックな酵素の研究）および他の非治療目的に使用され得る。

【 0 0 3 4 】

他に定義しない限り、本明細書で使用する技術用語および科学用語はすべて、本開示が属する技術分野の当業者が一般に理解しているのと同じ意味を持つ。本明細書では、単数形は、文脈上明らかに他の意味に解すべき場合を除き、複数形をさらに含む。本開示の実施または試験において、本明細書に記載されたものと類似または同等の方法および材料を使用してもよいが、好適な方法および材料を下記に記載する。本明細書に記載した刊行物、特許出願、特許および他の参考文献はすべて援用する。本明細書に引用する参考文献は、特許請求の範囲に記載されている発明に対する従来技術と認めるものではない。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が優先する。さらに、材料、方法および例は単に例示のためのものであり、限定的であることを意図するものではない。化学構造と本明細書に開示される化合物の名称との間に矛盾がある場合、化学構造が優先する。

10

【 0 0 3 5 】

本開示の他の特徴と利点は、以下の詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 3 6 】

本開示は、新規な置換融合二環式または三環式複素環化合物、この化合物を作製するための合成方法、それらを含有する医薬組成物およびこの化合物の様々な使用を提供する。

20

【 0 0 3 7 】

一態様において、本明細書に開示される化合物は、血液疾患、例えば、鎌状赤血球貧血（すなわち、鎌状赤血球症）を処置するのに使用され得る。想定される化合物を用いて処置され得る鎌状赤血球貧血の形態の非限定的な例として、ヘモグロビン S S 病、ヘモグロビン S C 病、ヘモグロビン S <sup>0</sup> サラセミア病、ヘモグロビン S <sup>+</sup> サラセミア病、ヘモグロビン S D 病、およびヘモグロビン S E 病が挙げられる。

【 0 0 3 8 】

理論によって制約されるのを望むものではないが、鎌状赤血球貧血は、鎌状赤血球貧血を有する被験体の赤血球の少なくとも一部がヘモグロビン S（「H b S」）を含む遺伝性赤血球疾患の群を表すものと考えられる。ヘモグロビン S は、成人ヘモグロビンの変異した異常な形態である。理論によって制約されるのを望むものではないが、想定される化合物は、胎児ヘモグロビン（「H b F」）発現を誘導することによって、鎌状赤血球貧血を処置し得るものと考えられる。例えば、Renneville et al., Blood 126 (16): 1930 - 1939, 2015 を参照されたく、その内容全体を参照により本明細書に援用する。

30

【 0 0 3 9 】

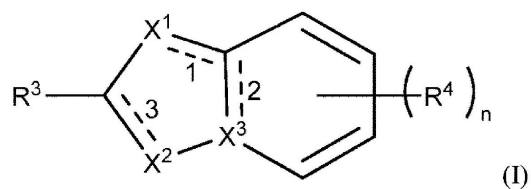
いくつかの実施形態では、鎌状赤血球貧血の 1 つまたは複数の合併症が、本明細書に開示される想定される化合物を用いて処置または予防され得る。想定される化合物を用いて処置または予防され得る合併症の非限定的な例として、貧血（例えば、重症貧血）、手足症候群、脾臓血球貯留、発達成長の遅れ、眼疾患（例えば、眼に供給する血管の閉塞によって例えば引き起こされる失明）、皮膚潰瘍（例えば、下腿潰瘍）、心臓病、胸部症候群（例えば、急性胸部症候群）、持続勃起症、および疼痛が挙げられる。

40

【 0 0 4 0 】

本開示は、以下の式（I）：

【化 2 2】



( 式中、

 $X^1$  は

【化 2 3】



10

が単結合である場合、O、S、 $CR^1R^{1'}$ 、もしくは $NR^1$ であり、または $X^1$ は

【化 2 4】



が二重結合である場合、Nであり；

 $X^2$  は

【化 2 5】



20

が二重結合の場合、Nもしくは $CR^2$ であり、または $X^2$ は

【化 2 6】

が単結合の場合、 $NR^2$ であり； $X^3$  はNまたはCであり； $X^3$  がNである場合、

【化 2 7】



30

は二重結合であり、

【化 2 8】



40

が単結合であり、 $X^3$  がCである場合、

【化 2 9】



は単結合であり、

【化 3 0】



50

は二重結合であり；

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^{11}$ は各々独立に $-Q^1-T^1$ であり、ここで、各 $Q^1$ は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、各 $T^1$ は独立にH、ハロ、シアノ、 $NR^5R^6$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、 $OR^5$ 、または $R^{S1}$ であり、ここで、 $R^{S1}$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 $R^{S1}$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^6$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換され；または

10

$R^1$ および $R^{11}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは4員～12員ヘテロシクロアルキルはハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換され；

$R^1$ および $R^2$ は各々独立に $-Q^2-T^2$ であり、ここで、 $Q^2$ は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 $T^2$ はH、ハロ、シアノ、または $R^{S2}$ であり、ここで、 $R^{S2}$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 $R^{S2}$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^6$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換され；

20

$R^3$ はH、 $NR^aR^b$ 、 $OR^a$ 、または $R^{S4}$ であり、ここで、 $R^{S4}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $R^a$ および $R^b$ は各々独立にHまたは $R^{S5}$ であり、または $R^a$ および $R^b$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルを形成し；ここで、 $R^{S5}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルであり、 $R^{S4}$ 、 $R^{S5}$ 、および $R^a$ と $R^b$ によって形成されたヘテロシクロアルキルは各々独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルの1つまたは複数で任意に置換され、あるいは；

30

$R^3$ と $R^{11}$ 、 $R^2$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^{11}$ の1つは、それらが結合している原子と一緒に、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_3$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された5員もしくは6員ヘテロアリールを形成し；または

40

$R^3$ はオキソであり、

【化31】

---3---

は単結合であり；

各  $R^4$  は独立に  $-Q^3 - T^3$  であり、ここで、各  $Q^3$  は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^3$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $-SO_2R^5$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、または  $NR^5R^6$  の 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルの 1 つまたは複数で任意に置換され；

10

$R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は各々独立に H またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^8$  は  $-Q^4 - T^4$  であり、ここで、 $Q^4$  は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $T^4$  は H、ハロ、または  $R^{S3}$  であり、ここで、 $R^{S3}$  は  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 $R^{S3}$  は 1 つまたは複数の  $-Q^5 - T^5$  で任意に置換され、ここで、各  $Q^5$  は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシの 1 つまたは複数でそれぞれ任意に置換された  $C_1 \sim C_3$  アルキレン、 $C_2 \sim C_3$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_3$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^5$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリール、 $OR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $NR^cR^d$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^c$ 、および  $NR^cC(O)R^d$  からなる群から選択され、 $R^c$  および  $R^d$  は各々独立に H または 1 つまたは複数のハロで任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；または  $-Q^5 - T^5$  はオキソであり；

20

30

n は 1、2、3、または 4 である）

の化合物、またはその互変異性体、またはその化合物もしくは互変異性体の薬学的に許容される塩を提供する。

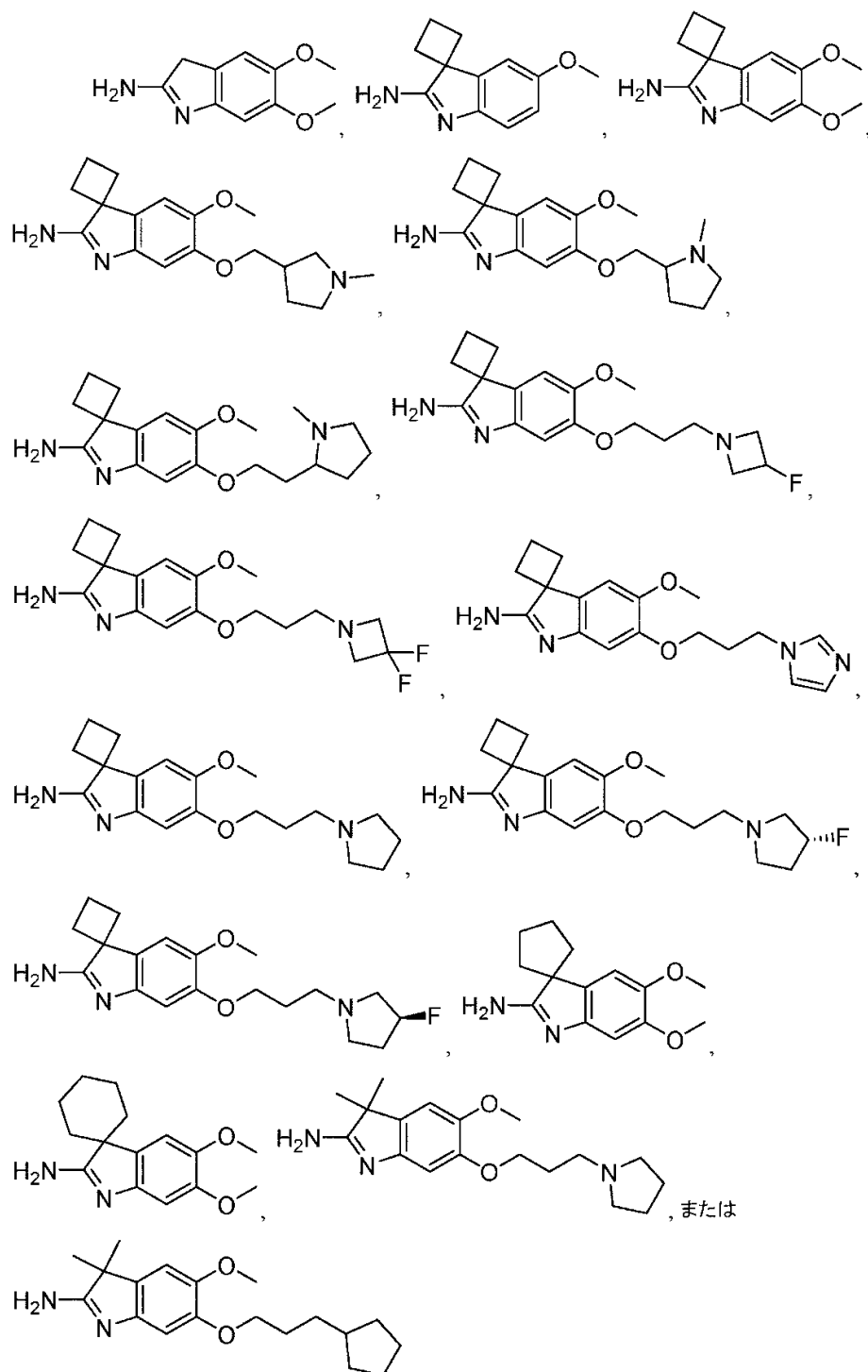
【0041】

いくつかの実施形態では、化合物は、

40

50

【化 3 0】



ではない。

【 0 0 4 2】

いくつかの実施形態では、 $n$  が 2 であり、 $X^1$  が  $CR^1R^{1'}$  であり、 $X^2$  が  $N$  であり、 $X^3$  が  $C$  であり、 $R^3$  が  $NH_2$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  が  $OR^7$  である場合、下記の (1) ~ (4) :

(1)  $R^1$  および  $R^{1'}$  の少なくとも 1 つは  $-Q^1-T^1$  であり、ここで、 $Q^1$  はハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレンリンカーであり、 $T^1$  はシアノ、 $NR^5R^6$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $-N$

10

20

30

40

50



、

および

【化 3 3】



の少なくとも 1 つは二重結合である。

【0 0 4 6】

例えば、いくつかの実施形態では、

【化 3 4】



10

は二重結合である。

【0 0 4 7】

例えば、いくつかの実施形態では、

【化 3 5】



20

は単結合である。

【0 0 4 8】

例えば、いくつかの実施形態では、 $X^2$  は  $NR^2$  ' であり、 $R^3$  はオキソである。

【0 0 4 9】

例えば、いくつかの実施形態では、 $X^2$  は N であり、 $X^3$  は C である。

【0 0 5 0】

例えば、いくつかの実施形態では、 $X^2$  は  $CR^2$  であり、 $X^3$  は N である。

【0 0 5 1】

例えば、いくつかの実施形態では、 $X^1$  は S である。

【0 0 5 2】

例えば、いくつかの実施形態では、 $X^1$  は  $NR^1$  ' である。

30

【0 0 5 3】

例えば、いくつかの実施形態では、 $X^1$  は  $CR^1R^{11}$  である。

【0 0 5 4】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^1$  および  $R^{11}$  は、それらが結合している炭素原子と一緒に、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルは八口、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、または  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換される。

【0 0 5 5】

例えば、いくつかの実施形態では、n は 1 または 2 である。

40

【0 0 5 6】

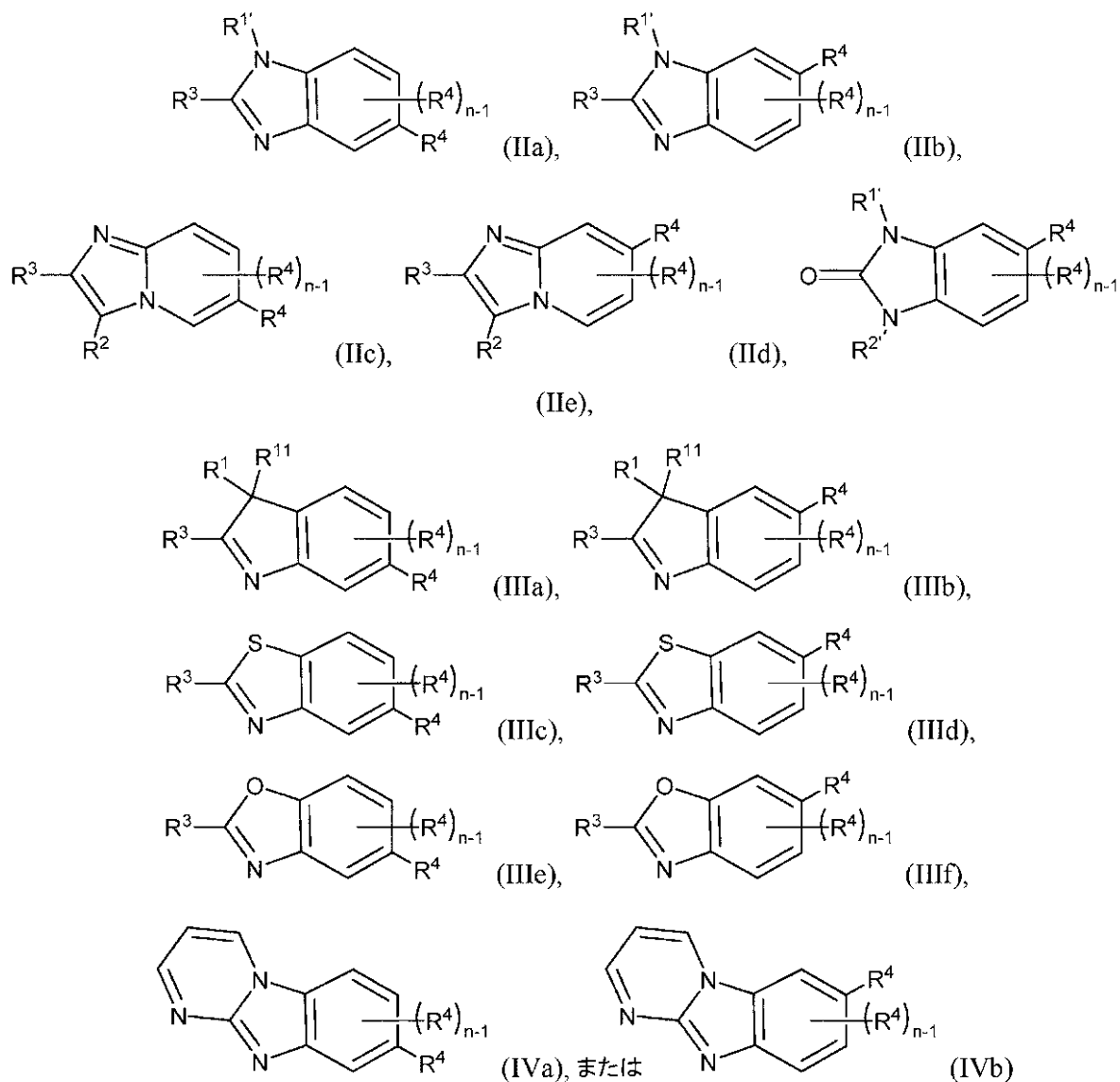
例えば、いくつかの実施形態では、n は 2 である。

【0 0 5 7】

例えば、いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (II a)、(II b)、(II c)、(II d)、(II e)、(III a)、(III b)、(III c)、(III d)、(III e)、(III f)、(IV a)、および (IV b) :

50

## 【化 3 6】



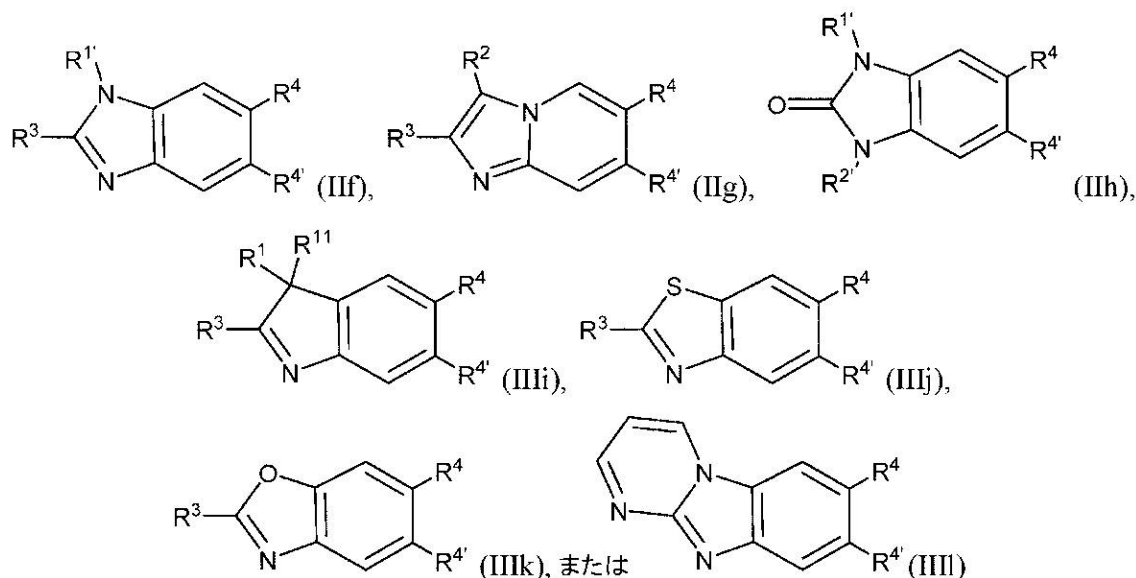
のいずれかの化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

## 【0058】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(II f)、(II g)、(II h)、(III i)、(III j)、(III k)、および(III l)：



## 【化 3 2】



10

のいずれかの化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中

20

$R^3$  は H、 $NR^aR^b$ 、 $OR^a$ 、または  $RS^4$  であり、ここで、 $RS^4$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は各々独立に H または  $RS^5$  であり、または  $R^a$  および  $R^b$  は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し；ここで、 $RS^5$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、 $RS^4$ 、 $RS^5$ 、および  $R^a$  と  $R^b$  によって形成されたヘテロシクロアルキルは各々独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルの 1 つまたは複数で任意に置換され、

30

$R^4$  および  $R^4'$  は各々独立に  $-Q^3-T^3$  であり、ここで、各  $Q^3$  は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^3$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $-SO_2R^5$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、または  $NR^5R^6$  の 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルの 1 つまたは複数で任意に置換され；

40

$R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は各々独立に H またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^8$  は  $-Q^4-T^4$  であり、ここで、 $Q^4$  は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、も

50

しくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $T^4$  は H、ハロ、または  $R^{S^3}$  であり、ここで、 $R^{S^3}$  は  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 $R^{S^3}$  は 1 つまたは複数の  $-Q^5 - T^5$  で任意に置換され、ここで、各  $Q^5$  は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数でそれぞれ任意に置換された  $C_1 \sim C_3$  アルキレン、 $C_2 \sim C_3$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_3$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^5$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリール、 $OR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $NR^cR^d$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^c$ 、および  $NR^cC(O)R^d$  からなる群から選択され、 $R^c$  および  $R^d$  は各々独立に H または 1 つまたは複数のハロで任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；または  $-Q^5 - T^5$  はオキソである。

10

## 【0059】

例えば、いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、欧州特許第 0356234 号明細書；米国特許第 5,106,862 号明細書；同第 6,025,379 号明細書；同第 9,284,272 号明細書；国際公開第 2002/059088 号パンフレット；および/または国際公開第 2015/200329 号パンフレットに記載の化合物を含まない。

20

## 【0060】

例えば、いくつかの実施形態では、 $n$  が 2 であり、 $X^1$  が  $CR^1R^{11}$  であり、 $X^2$  が N であり、 $X^3$  が C であり、 $R^3$  が  $NH_2$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  が  $OR^7$  である場合、 $R^1$  および  $R^{11}$  の少なくとも 1 つは  $-Q^1 - T^1$  であり、ここで、 $Q^1$  はハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレンリンカーであり、 $T^1$  はシアノ、 $NR^5R^6$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、 $OR^5$ 、または  $R^{S^1}$  であり、ここで、 $R^{S^1}$  は  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル（例えば、4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル）、または 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールであり、 $R^{S^1}$  はハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^6$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、または  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換される。

30

## 【0061】

例えば、いくつかの実施形態では、 $n$  が 2 であり、 $X^1$  が  $CR^1R^{11}$  であり、 $X^2$  が N であり、 $X^3$  が C であり、 $R^3$  が  $NH_2$  であり、少なくとも 1 つの  $R^4$  が  $OR^7$  である場合、 $R^1$  および  $R^{11}$  の少なくとも 1 つは  $-Q^1 - T^1$  であり、ここで、 $Q^1$  はハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニレンまたは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $T^1$  は H、ハロ、シアノ、 $NR^5R^6$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、 $OR^5$ 、または  $R^{S^1}$  であり、ここで、 $R^{S^1}$  は  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル（例えば、4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル）、または 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールであり、 $R^{S^1}$  はハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^6$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、または  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換される。

40

## 【0062】

50

例えば、いくつかの実施形態では、 $n$ が2であり、 $X^1$ が $CR^1R^{11}$ であり、 $X^2$ が $N$ であり、 $X^3$ が $C$ であり、 $R^3$ が $NH_2$ であり、少なくとも1つの $R^4$ が $OR^7$ である場合、 $R^1$ および $R^{11}$ の少なくとも1つは $-Q^1-T^1$ であり、ここで、 $Q^1$ は結合であり、 $T^1$ はハロ、シアノ、 $NR^5R^6$ 、 $C(O)NR^5R^6$ 、 $-OC(O)NR^5R^6$ 、 $C(O)OR^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $C(O)R^5$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、 $OR^5$ 、または $R^{S1}$ であり、ここで、 $R^{S1}$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、 $N$ 、 $O$ 、および $S$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 $R^{S1}$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^6$ 、 $-SO_2R^5$ 、 $-SO_2N(R^5)_2$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換される。

10

#### 【0063】

例えば、いくつかの実施形態では、 $n$ が2であり、 $X^1$ が $CR^1R^{11}$ であり、 $X^2$ が $N$ であり、 $X^3$ が $C$ であり、 $R^3$ が $NH_2$ であり、少なくとも1つの $R^4$ が $OR^7$ である場合、 $R^1$ および $R^{11}$ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、 $C_7 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは $N$ 、 $O$ 、および $S$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）を形成し、ここで、 $C_7 \sim C_{12}$ シクロアルキルまたは4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換される。

20

#### 【0064】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^2$ は、 $-Q^1-T^1$ であり、ここで、 $Q^1$ は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 $T^1$ は $H$ 、ハロ、シアノ、または $R^{S1}$ であり、ここで、 $R^{S1}$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル）、フェニル、 $N$ 、 $O$ 、および $S$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 $R^{S1}$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換される。

30

#### 【0065】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^2$ はハロ、シアノ、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。例えば、 $R^2$ は非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

#### 【0066】

例えば、いくつかの実施形態では、 $Q^1$ は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンリンカーであり、 $T^1$ は $H$ 、ハロ、シアノ、または $R^{S1}$ であり、ここで、 $R^{S1}$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル）、フェニル、 $N$ 、 $O$ 、および $S$ から選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 $R^{S1}$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換される。

40

#### 【0067】

例えば、いくつかの実施形態では、 $Q^1$ はハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 $T^1$ は $H$ 、ハロ、シアノ、または $R^{S1}$ であり、こ

50

ここで、 $R^{S1}$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル）、フェニル、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 $R^{S1}$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換される。

【0068】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^1$ は $-Q^2-T^2$ であり、ここで、 $Q^2$ は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 $T^2$ はH、ハロ、シアノ、または $R^{S2}$ であり、ここで、 $R^{S2}$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル）、フェニル、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 $R^{S2}$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換される。

10

【0069】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^2$ は $-Q^2-T^2$ であり、ここで、 $Q^2$ は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 $T^2$ はH、ハロ、シアノ、または $R^{S2}$ であり、ここで、 $R^{S2}$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル）、フェニル、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 $R^{S2}$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換される。

20

【0070】

例えば、いくつかの実施形態では、各 $Q^2$ は独立に結合またはハロの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレンリンカーであり、各 $T^2$ は独立にH、ハロ、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル（例えば、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル）、または4～7員ヘテロシクロアルキルである。

30

【0071】

例えば、いくつかの実施形態では、各 $Q^2$ は独立にハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_2 \sim C_6$ アルケニレンまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーである。

【0072】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^2$ はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0073】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^3$ はHである。

40

【0074】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^3$ は $NR^aR^b$ または $OR^a$ であり、ここで、 $R^a$ および $R^b$ は各々独立にHまたはハロ、ヒドロキシル、CN、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0075】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^3$ は $NR^aR^b$ または $OR^a$ であり、ここで、 $R^a$ および $R^b$ は各々独立にHまたはハロ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、5員もし

50

くは6員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）の1つまたは複数で任意に置換されたC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルである。

【0076】

例えば、いくつかの実施形態では、R<sup>3</sup>はNR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>である。

【0077】

例えば、いくつかの実施形態では、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は各々独立にHまたはR<sup>S5</sup>である。

【0078】

例えば、いくつかの実施形態では、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>の1つはHであり、他方はR<sup>S5</sup>である。

10

【0079】

例えば、いくつかの実施形態では、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）を形成し、この4員～12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシル、C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）の1つまたは複数で任意に置換される。

【0080】

例えば、いくつかの実施形態では、R<sup>a</sup>およびR<sup>b</sup>は、それらが結合している窒素原子と一緒に、4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）を形成し、この4員～12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換される。

20

【0081】

例えば、いくつかの実施形態では、R<sup>S5</sup>はC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルであり、R<sup>S5</sup>はハロ、ヒドロキシル、CN、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシル、C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）の1つまたは複数で任意に置換される。

30

【0082】

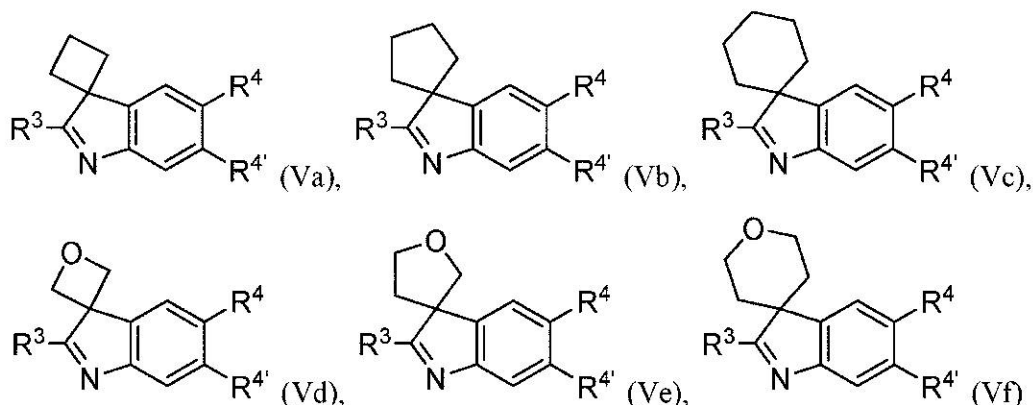
例えば、いくつかの実施形態では、R<sup>S5</sup>は、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）であり、R<sup>S5</sup>は、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシル、C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>シクロアルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、または4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4員～7員ヘテロシクロアルキル）の1つまたは複数で任意に置換される。

【0083】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(Va)、(Vb)、(Vc)、(Vd)、(Ve)、および(Vf)：

40

## 【化 3 3】



10

のいずれかの化合物、およびその互変異性体、およびその化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中

$R^3$  は H、 $NR^aR^b$ 、 $OR^a$ 、または  $RS^4$  であり、ここで、 $RS^4$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、 $C_2 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $R^a$  および  $R^b$  は各々独立に H または  $RS^5$  であり、または  $R^a$  および  $R^b$  は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し；ここで、 $RS^5$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、 $RS^4$ 、 $RS^5$ 、および  $R^a$  と  $R^b$  によって形成されたヘテロシクロアルキルは各々独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、C N、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルの 1 つまたは複数で任意に置換され、 $R^4$  および  $R^{4'}$  は各々独立に  $-Q^3-T^3$  であり、ここで、各  $Q^3$  は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^3$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $-SO_2R^5$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、または  $NR^5R^6$  の 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルの 1 つまたは複数で任意に置換され；

20

30

40

$R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は各々独立に H またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^8$  は  $-Q^4-T^4$  であり、ここで、 $Q^4$  は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $T^4$  は H、ハロ、または  $RS^3$  であり、ここで、 $RS^3$  は  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 $RS^3$  は 1 つまたは複数の  $-Q^5-T^5$  で任意に置換され、ここで、各  $Q^5$  は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒ

50

ドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシの 1 つまたは複数でそれぞれ任意に置換された  $C_1 \sim C_3$  アルキレン、 $C_2 \sim C_3$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_3$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^5$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリール、 $OR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $NR^cR^d$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^c$ 、および  $NR^cC(O)R^d$  からなる群から選択され、 $R^c$  および  $R^d$  は各々独立に H または 1 つまたは複数のハロで任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；または  $-Q^5-T^5$  はオキソである。

【0084】

いくつかの実施形態では、 $R^3$  が  $-NH_2$  である場合、 $R^4$  は  $-OCH_3$  ではない。

10

【0085】

いくつかの実施形態では、 $R^3$  が  $-NH_2$  であり、 $R^4$  が  $-OCH_3$  ではない場合、 $R^4$  は  $OR^8$  ではない。

【0086】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^3$  は、ハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル（例えば、4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル）の 1 つまたは複数でそれぞれ任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_2 \sim C_6$  アルケニル、または  $C_2 \sim C_6$  アルキニルであり；ここで、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、および 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル（例えば、4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル）は各々独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、または  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換される。

20

【0087】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^3$  は  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル（例えば、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル）であり、ここで、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキルおよび 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル（例えば、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル）は各々独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、または  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換される。

30

【0088】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^3$  は

40

50





を形成する。

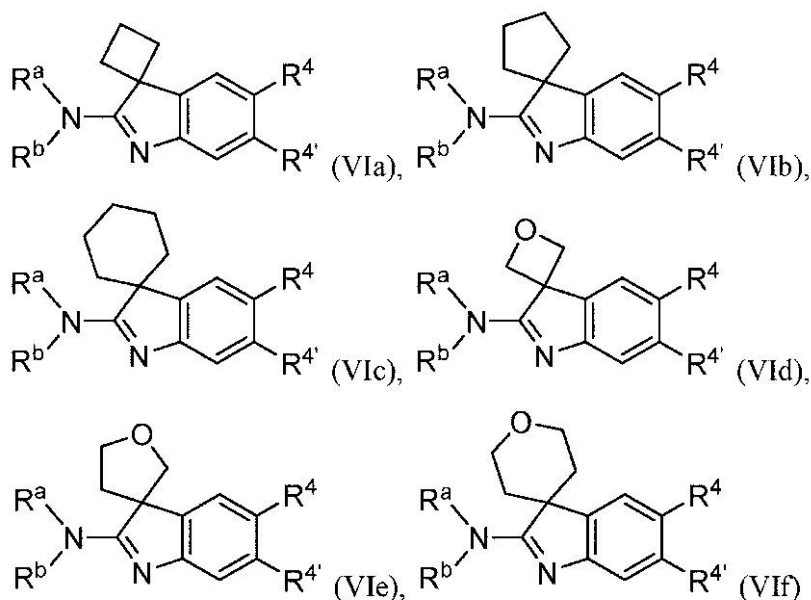
【0095】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^3$ と $R^{1'}$ 、 $R^{2'}$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^{1'1}$ の1つは、それらが結合している原子と一緒に、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_3$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された5員ヘテロアリールを形成する。

【0096】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(VIa)、(VIb)、(VIc)、(VId)、(VId)、(VId)、および(VIf)：

【化34】



のいずれかの化合物、およびその互変異性体、およびその化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中

$R^a$ および $R^b$ は各々独立にHまたは $R^{55}$ であり、または $R^a$ および $R^b$ は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルを形成し；ここで、 $R^{55}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、 $R^{54}$ 、 $R^{55}$ 、および $R^a$ と $R^b$ によって形成されたヘテロシクロアルキルは各々独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルの1つまたは複数で任意に置換され、あるいは；

$R^4$ および $R^{4'}$ は各々独立に $-Q^3-T^3$ であり、ここで、各 $Q^3$ は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、各 $T^3$ は独立にH、ハロ、シアノ、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員~10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員~10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、または4員~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-SO_2R^5$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、または $NR^5R^6$ の1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルの1つまた

は複数で任意に置換され；

$R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は各々独立に H または ハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

$R^8$  は  $-Q^4-T^4$  であり、ここで、 $Q^4$  は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $T^4$  は H、ハロ、または  $R^{S3}$  であり、ここで、 $R^{S3}$  は  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 $R^{S3}$  は 1 つまたは複数の  $-Q^5-T^5$  で任意に置換され、ここで、各  $Q^5$  は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数でそれぞれ任意に置換された  $C_1 \sim C_3$  アルキレン、 $C_2 \sim C_3$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_3$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^5$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリール、 $OR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $NR^cR^d$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^c$ 、および  $NR^cC(O)R^d$  からなる群から選択され、 $R^c$  および  $R^d$  は各々独立に H または 1 つまたは複数のハロで任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；または  $-Q^5-T^5$  はオキソである。

【0097】

いくつかの実施形態では、 $R^a$  および  $R^b$  の少なくとも 1 つは  $R^{S5}$  である。

【0098】

いくつかの実施形態では、 $R^a$  および  $R^b$  の両方が H である場合、 $R^4$  は  $-OCH_3$  ではない。

【0099】

いくつかの実施形態では、 $R^a$  および  $R^b$  の両方が H であり、 $R^4$  が  $-OCH_3$  である場合、 $R^4$  は  $OR^8$  ではない。

【0100】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^4$  は各々独立に  $-Q^3-T^3$  であり、ここで、各  $Q^3$  は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^3$  は独立に H、ハロ、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルである。

【0101】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  は  $-Q^3-T^3$  であり、ここで  $Q^3$  は結合または  $C_1 \sim C_6$  アルキレンリンカーであり、 $T^3$  は H、ハロ、 $OR^7$ 、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0102】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  は  $-Q^3-T^3$  であり、ここで、 $Q^3$  は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、または  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^3$  は独立に H、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルである。

【0103】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^4$  の少なくとも 1 つは  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0104】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の少なくとも 1 つは  $CH_3$  である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は  $CH_3$  である。

【0105】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の少なくとも 1 つはハロゲンである。いくつかの実施形態では、 $R^4$  はハロゲンである。

【0106】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の少なくとも 1 つは F または Cl である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は F または Cl である。

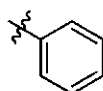
【0107】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の少なくとも 1 つは  $C_6 \sim C_{10}$  アリールである。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は  $C_6 \sim C_{10}$  アリールである。

10

【0108】

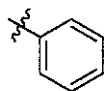
いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の少なくとも 1 つは、  
【化 4 2】



である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は、

【化 4 3】

20



である。

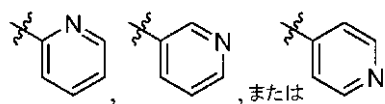
【0109】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の少なくとも 1 つは 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールである。例えば、 $R^4$  は 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールである。

【0110】

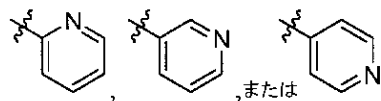
いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の少なくとも 1 つは、  
【化 4 4】

30



である。例えば、いくつかの実施形態では、 $R^4$  は、

【化 4 5】



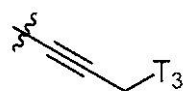
40

である。

【0111】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の少なくとも 1 つは

【化 3 5】



であり、式中、 $T^3$  は H、ハロゲン、シアノ、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、C

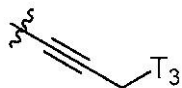
50

(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、5員~10員ヘテロアリール、C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、5員~10員ヘテロアリール、C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>シクロアルキル、または4員~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシル、またはNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>の1つまたは複数で任意に置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルの1つまたは複数で任意に置換される。

【0112】

いくつかの実施形態では、R<sup>4</sup>は

【化36】

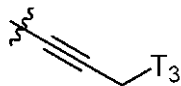


であり、式中、T<sup>3</sup>はH、ハロ、シアノ、OR<sup>7</sup>、OR<sup>8</sup>、C(O)R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、C(O)NR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>、NR<sup>7</sup>C(O)R<sup>8</sup>、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、5員~10員ヘテロアリール、C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、5員~10員ヘテロアリール、C<sub>3</sub>~C<sub>12</sub>シクロアルキル、または4員~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>ハロアルキル、-SO<sub>2</sub>R<sup>5</sup>、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシル、またはNR<sup>5</sup>R<sup>6</sup>の1つまたは複数で任意に置換されたC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルの1つまたは複数で任意に置換される。

【0113】

いくつかの実施形態では、R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'の少なくとも1つは

【化48】

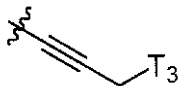


であり、式中、T<sup>3</sup>はハロ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシル、もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルの1つまたは複数で任意に置換された5員~10員ヘテロアリールまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルである。

【0114】

いくつかの実施形態では、R<sup>4</sup>は

【化49】

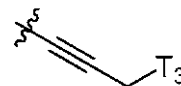


であり、式中、T<sup>3</sup>はハロ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシル、もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキルの1つまたは複数で任意に置換された5員~10員ヘテロアリールまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルである。

【0115】

いくつかの実施形態では、R<sup>4</sup>およびR<sup>4</sup>'の少なくとも1つは

【化50】



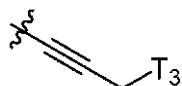
であり、式中、T<sup>3</sup>はハロ、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルコキシル、もしくはC<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>

アルキルの 1 つまたは複数で任意に置換された 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、 $R^4$  および  $R^4$  ' の他方は、ハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、または  $OR^7$  である。例えば、いくつかの実施形態では、 $R^7$  は H またはヒドロキシル、アミノ、またはモノ - もしくはジ - アルキルアミノの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルである。

【0116】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^4$  ' の少なくとも 1 つは  $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または  $-OCH(CH_3)_2$  である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^4$  ' の少なくとも 1 つは、

【化 5 1】



であり、式中、 $T^3$  はハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルキルの 1 つまたは複数で任意に置換された 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、 $R^4$  および  $R^4$  ' の他方は  $OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または  $-OCH(CH_3)_2$  である。

【0117】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^4$  ' の少なくとも 1 つは  $-OCH_3$  である。

【0118】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^4$  ' の少なくとも 1 つは

10

20

30

40

50

[illegible]

**【 0 1 1 9 】**

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^4$  は

Chemical structures representing various substituted amine derivatives, including primary, secondary, and tertiary amines, and cyclic amines (pyrrolidine, piperidine, morpholine, and others), often featuring an alkyne group attached to the nitrogen atom.

【 0 1 2 0 】

【 0 1 2 1 】

【 0 1 2 2 】

50

アルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-SO_2R^5$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、または $NR^5R^6$ の1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルの1つまたは複数で任意に置換される。

【0123】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ は $-CH_2-T^3$ であり、ここで、 $T^3$ はH、ハロ、シアノ、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、または4員～12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-SO_2R^5$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、または $NR^5R^6$ の1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルの1つまたは複数で任意に置換される。

10

【0124】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ および $R^4$ 'の少なくとも1つは $-CH_2-OR^8$ である。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は $-CH_2-OR^8$ である。

【0125】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ および $R^4$ 'の少なくとも1つは $-CH_2-NR^7R^8$ である。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は $-CH_2-NR^7R^8$ である。

【0126】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ および $R^4$ 'の少なくとも1つはハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $OR^7$ である。いくつかの実施形態では、 $R^4$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $OR^7$ である。

20

【0127】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ および $R^4$ 'の少なくとも1つは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルである。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は $C_1 \sim C_6$ アルコキシルである。

【0128】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^4$ および $R^4$ 'の少なくとも1つは $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_2$ である。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は $-OCH_3$ 、 $-OCH_2CH_3$ 、または $-OCH(CH_3)_2$ である。

30

【0129】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^4$ および $R^4$ 'の少なくとも1つは $-OCH_3$ である。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は $-OCH_3$ である。

【0130】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^7$ はHまたはヒドロキシル、アミノ、もしくはモノ-もしくはジ-アルキルアミノの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0131】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^8$ は $-Q^4-T^4$ であり、ここで、 $Q^4$ は、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 $T^4$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、または1つまたは複数の $-Q^5-T^5$ で任意に置換された、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4～7員ヘテロシクロアルキル）である。

40

【0132】

例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に記載の各4員～12員ヘテロシクロアルキルとして、例えば、4員～7員単環式ヘテロシクロアルキルまたは7員～12員二環式ヘテロシクロアルキル、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、ト

50



リアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロ  
 ピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ - 2 H - ピラニル、3, 6 - ジヒドロ - 2 H -  
 ピラニル、テトラヒドロ - 2 H - チオピラニル、1, 4 - ジアゼパニル、1, 4 - オキサ  
 ゼパニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル、2, 5 - ジアザピ  
 シクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル、  
 2, 6 - ジアザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル、モルホリニル、3 - アザピシクロ [ 3 . 1  
 . 0 ] ヘキサ - 3 - イル、3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニル、1, 4, 5,  
 6 - テトラヒドロピロロ [ 3, 4 - c ] ピラゾリル、3, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒ  
 ドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾ  
 ロ [ 3, 4 - c ] ピリジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリ  
 ミジニル、2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル、2 - メチル - 2 - アザスピロ [ 3 . 3  
 ] ヘプタニル、2 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニル、2 - メチル - 2 - アザスピロ [ 3 .  
 5 ] ノナニル、2 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカニル、2 - メチル - 2 - アザスピロ [ 4 .  
 5 ] デカニル、2 - オキサ - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタニル、および 2 - オキサ - アザ  
 スピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イルなどが挙げられる。

#### 【 0 1 3 3 】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^8$  は  $-Q^4 - R^{S3}$  であり、ここで、 $Q^4$  は結合ま  
 たはヒドロキシルで任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレンリンカー（例えば、 $C_2 \sim C_6$   
 アルキレンリンカー）であり、 $R^{S3}$  は 1 つまたは複数の  $-Q^5 - T^5$  で任意に置換された  
 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル（例えば、4 員 ~ 7 員単環式ヘテロシクロアルキルま  
 たは 7 員 ~ 12 員二環式ヘテロシクロアルキル、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、  
 チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イ  
 ソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1, 2,  
 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ - 2 H - ピラニル、3,  
 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラニル、テトラヒドロ - 2 H - チオピラニル、1, 4 - ジアゼ  
 パニル、1, 4 - オキサゼパニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタ  
 ニル、2, 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ  
 [ 3 . 3 ] ヘプタニル、2, 6 - ジアザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル、モルホリニル、3  
 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサ - 3 - イル、3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘ  
 キサニル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [ 3, 4 - c ] ピラゾリル、3, 4, 5,  
 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジニル、4, 5, 6, 7 - テト  
 ラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - c ] ピリジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピ  
 リド [ 4, 3 - d ] ピリミジニル、2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル、2 - メチル -  
 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル、2 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニル、2 - メチル  
 - 2 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニル、2 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカニル、2 - メチル  
 - 2 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカニル、2 - オキサ - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタニル、  
 および 2 - オキサ - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イルなど）である。

#### 【 0 1 3 4 】

例えば、いくつかの実施形態では、 $Q^4$  はヒドロキシルで任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  ア  
 ルキレンリンカーであり、 $R^{S3}$  は 1 つまたは複数の  $-Q^5 - T^5$  で任意に置換された  $C_3$   
 ~  $C_6$  シクロアルキルである。

#### 【 0 1 3 5 】

例えば、いくつかの実施形態では、 $Q^4$  は任意に置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニレンまた  
 は  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $R^{S3}$  は、1 つまたは複数の  $-Q^5 - T^5$  で任  
 意に置換された 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル（例えば、4 員 ~ 7 員単環式ヘテロシ  
 クロアルキルまたは 7 員 ~ 12 員二環式ヘテロシクロアルキル、例えば、アゼチジニル、  
 オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサ  
 ゾリジニル、イソオキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリ  
 ジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ - 2 H  
 - ピラニル、3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラニル、テトラヒドロ - 2 H - チオピラニル、

10

20

30

40

50

1, 4 - ジアゼパニル、1, 4 - オキサゼパニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル、2, 5 - ジアザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル、2, 6 - ジアザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル、モルホリニル、3 - アザピシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサニル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [ 3, 4 - c ] ピラゾリル、3, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [ 3, 4 - c ] ピリジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [ 4, 3 - d ] ピリミジニル、2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル、2 - メチル - 2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタニル、2 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニル、2 - メチル - 2 - アザスピロ [ 3 . 5 ] ノナニル、2 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカニル、2 - メチル - 2 - アザスピロ [ 4 . 5 ] デカニル、2 - オキサ - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタニル、および 2 - オキサ - アザスピロ [ 3 . 4 ] オクタン - 6 - イルなど) である。

#### 【0136】

例えば、いくつかの実施形態では、 $Q^4$  は任意に置換された  $C_2 \sim C_6$  アルケニレンまたは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $R^{53}$  は 1 つまたは複数の -  $Q^5$  -  $T^5$  で任意に置換された  $C_3 \sim C_6$  シクロアルキルである。

#### 【0137】

例えば、いくつかの実施形態では、各  $Q^5$  は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシの 1 つまたは複数でそれぞれ任意に置換された  $C_1 \sim C_3$  アルキレンリンカーであり、各  $T^5$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル (例えば、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル)、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。

#### 【0138】

例えば、いくつかの実施形態では、各  $Q^5$  は独立にハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシの 1 つまたは複数でそれぞれ任意に置換された  $C_2 \sim C_3$  アルケニレンまたは  $C_2 \sim C_3$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^5$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル (例えば、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル)、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。

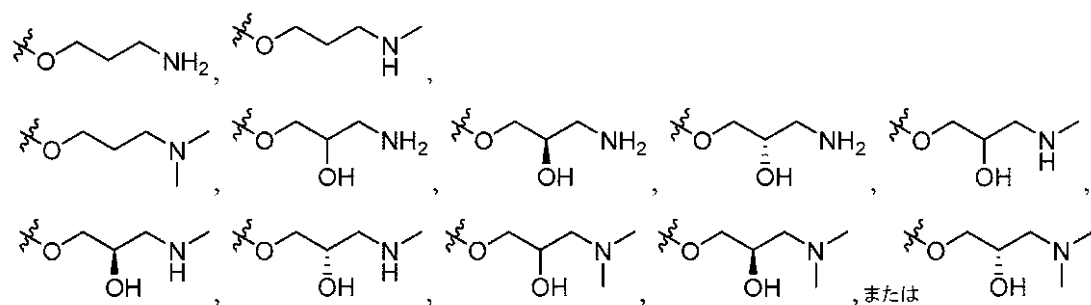
#### 【0139】

例えば、いくつかの実施形態では、-  $Q^5$  -  $T^5$  はオキソである。

#### 【0140】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の少なくとも 1 つは

#### 【化54】



である。

#### 【0141】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  は

10

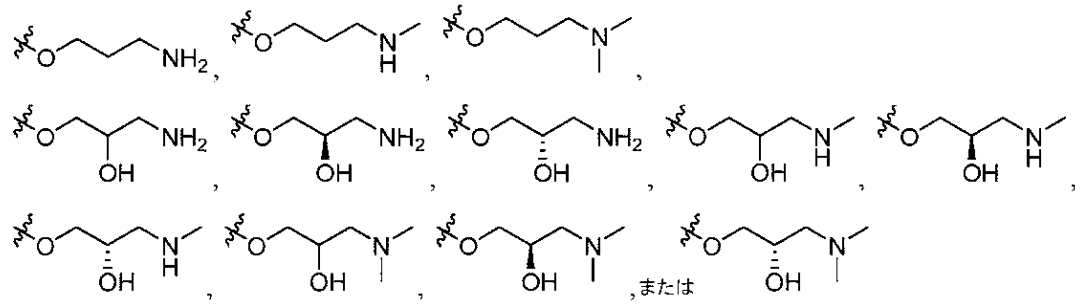
20

30

40

50

## 【化 5 5】



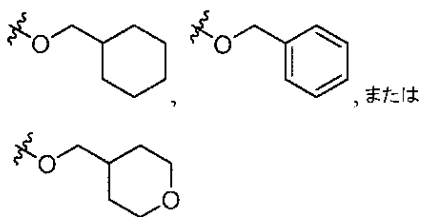
10

である。

## 【 0 1 4 2】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^4$  'の少なくとも1つは

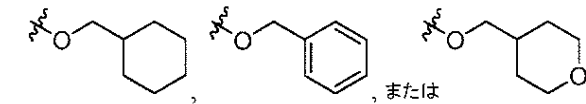
## 【化 5 6】



20

である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  'は

## 【化 5 7】

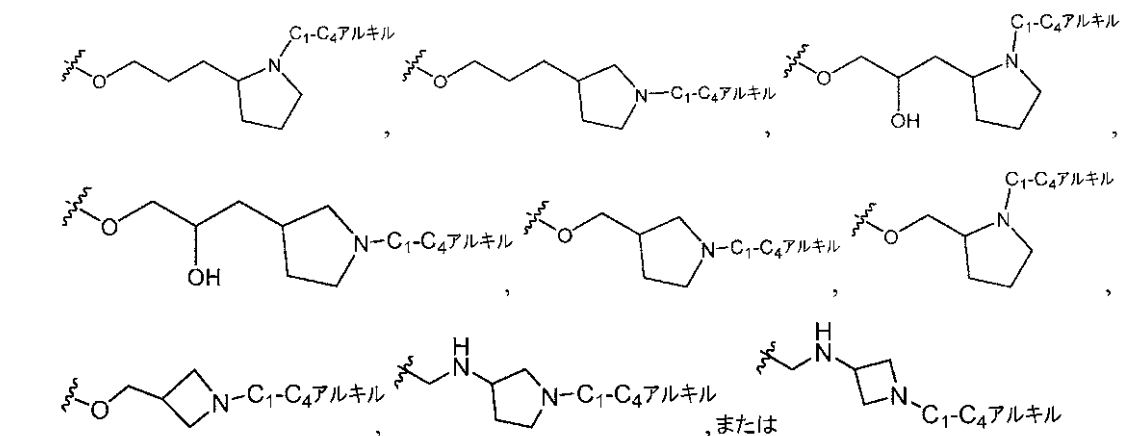


である。

## 【 0 1 4 3】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^4$  'の少なくとも1つは

## 【化 5 8】



40

である。

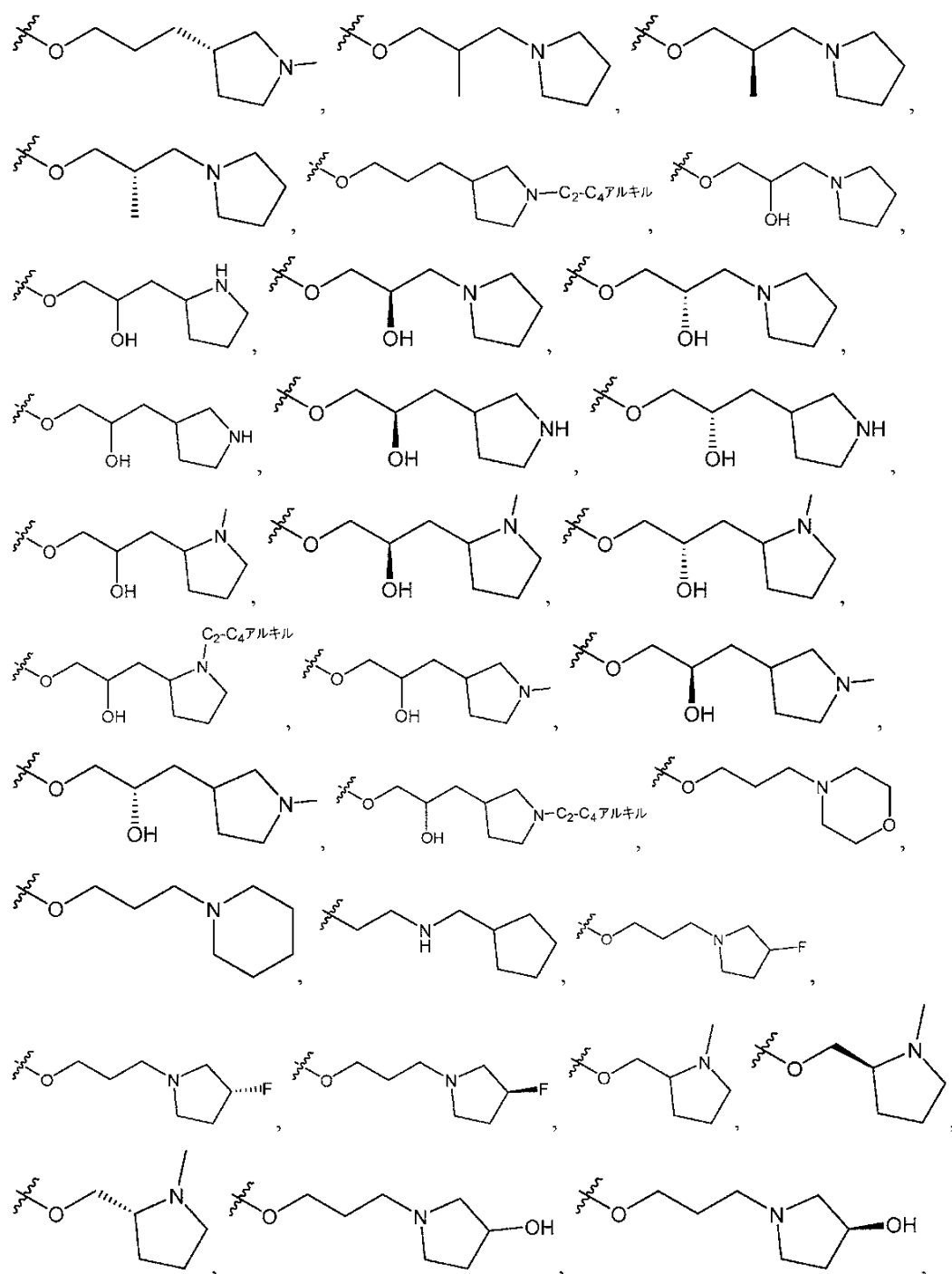
## 【 0 1 4 4】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  'は

50



## 【化 6 1】



10

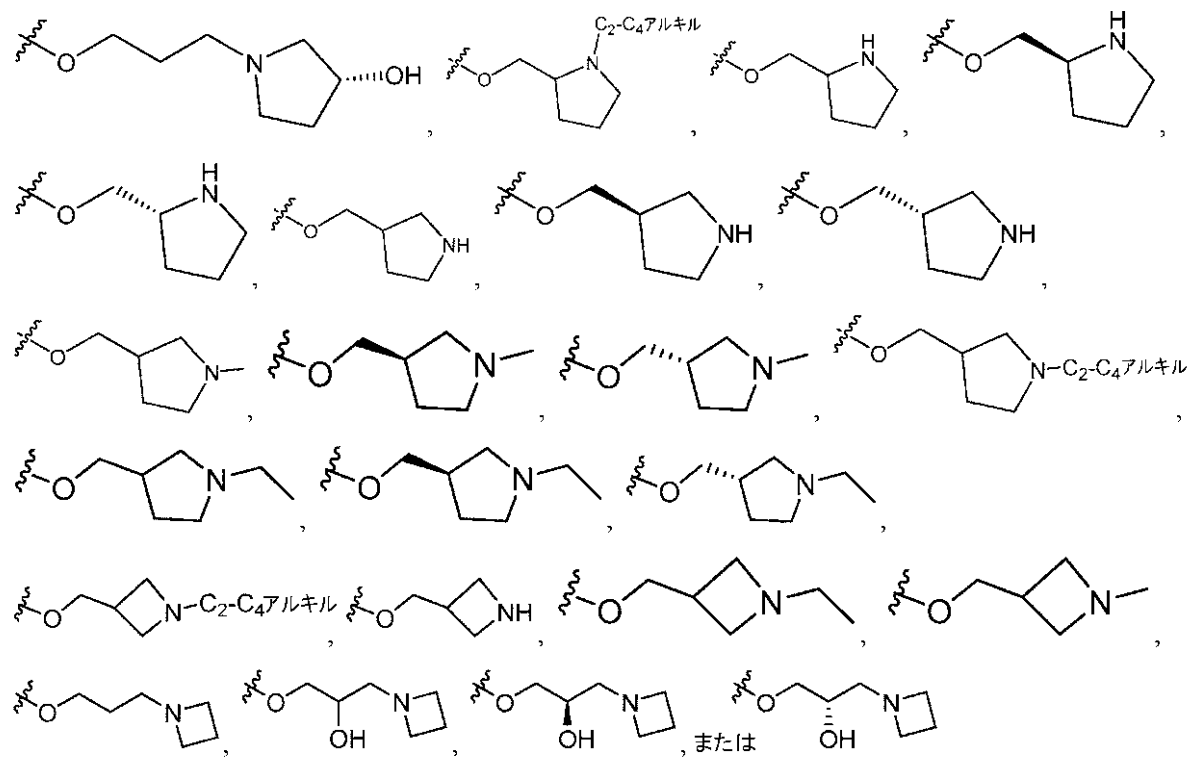
20

30

40

50

【化 6 2】



10

20

である。

【 0 1 4 6 】

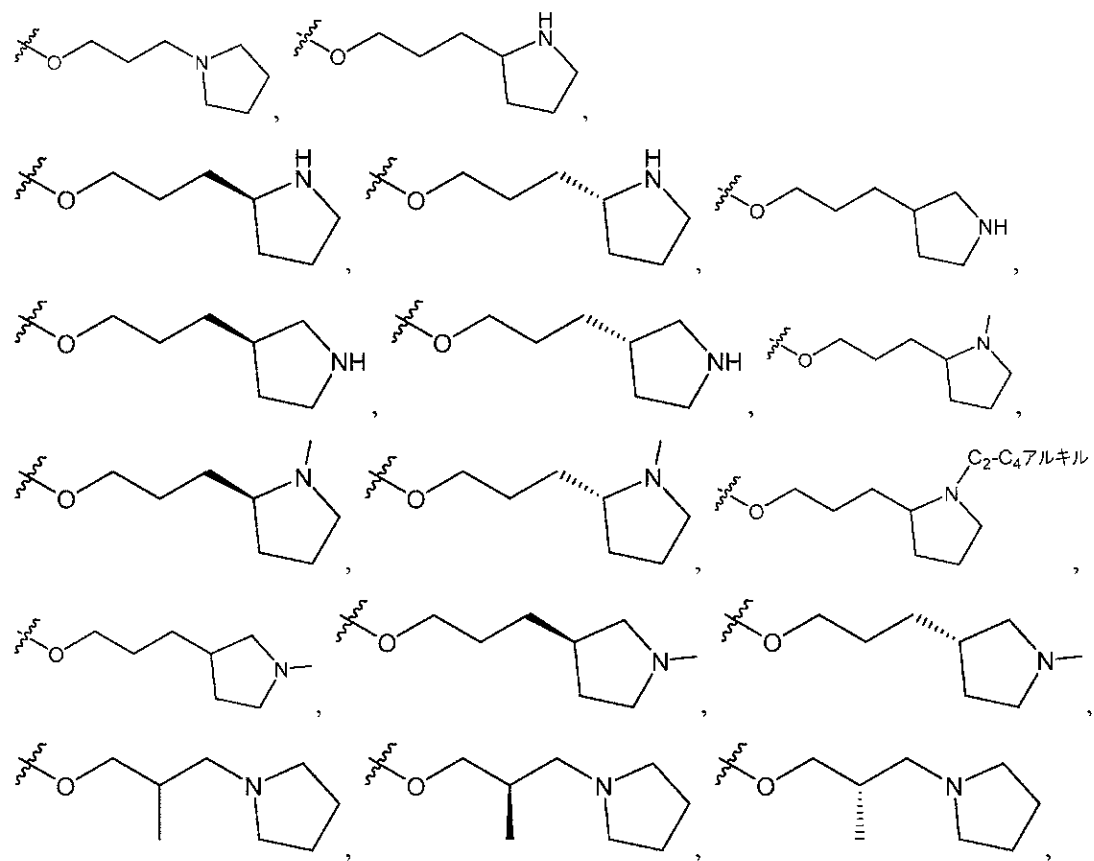
いくつかの実施形態では、 $R^4$  は

30

40

50

## 【化 6 3】



10

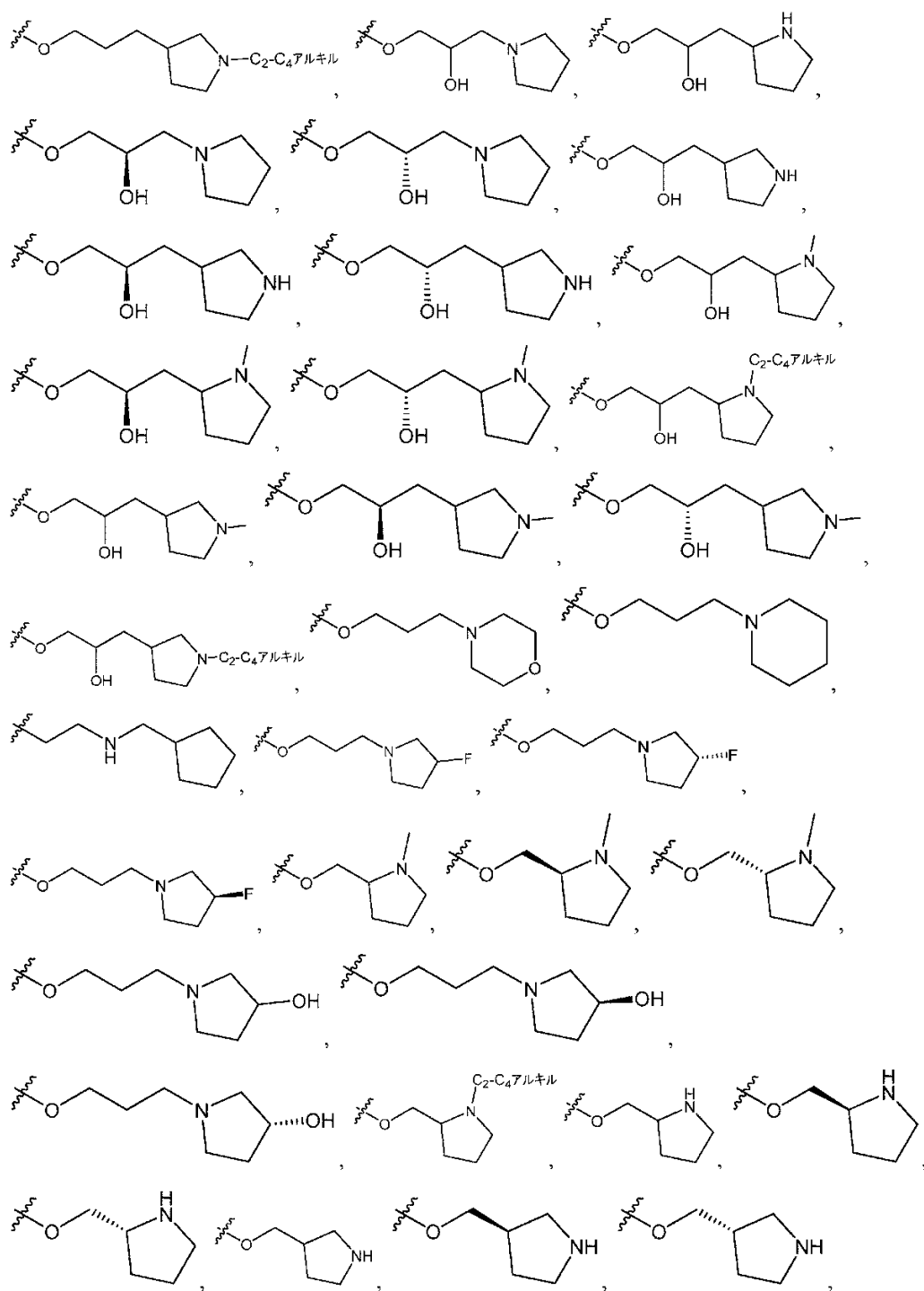
20

30

40

50

## 【化 6 4】



10

20

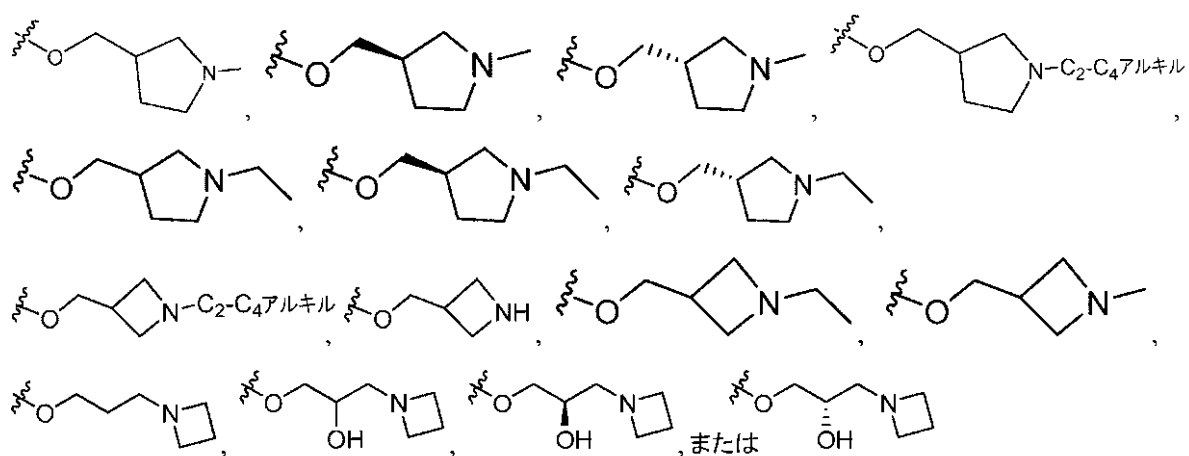
30

40

50



【化 6 5】



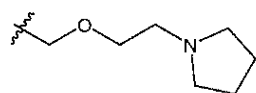
10

である。

【 0 1 4 7】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の少なくとも 1 つは

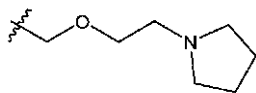
【化 6 6】



20

である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は

【化 6 7】



である。

【 0 1 4 8】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の少なくとも 1 つは

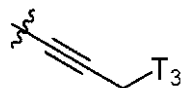
30

40

50



## 【化 7 0】



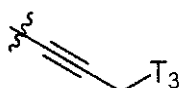
であり、式中、 $T^3$  はハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルキルの 1 つまたは複数で任意に置換された 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルである。

## 【0151】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  はハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、または  $OR^7$  であり、 $R^{4'}$  は

10

## 【化 7 1】



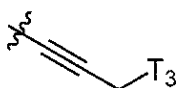
であり、式中、 $T^3$  はハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルキルの 1 つまたは複数で任意に置換された 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルである。

## 【0152】

20

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の 1 つは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルであり、他方は

## 【化 7 2】



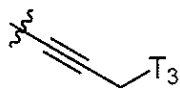
であり、式中、 $T^3$  はハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルキルの 1 つまたは複数で任意に置換された 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルである。

30

## 【0153】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  は  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルであり、 $R^{4'}$  は

## 【化 7 3】



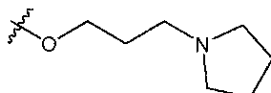
であり、式中、 $T^3$  はハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルキルの 1 つまたは複数で任意に置換された 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールまたは 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルである。

40

## 【0154】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^{4'}$  の 1 つは  $-OCH_3$  であり、他方は

## 【化 7 4】



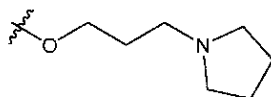
である。

## 【0155】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  は  $-OCH_3$  であり、 $R^{4'}$  は

50

【化 7 5】

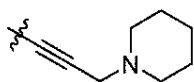


である。

【0156】

例えば、いくつかの実施形態では、 $R^4$  および  $R^4$  ' の 1 つは  $-OCH_3$  であり、他方は

【化 7 6】



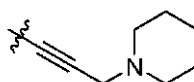
10

である。

【0157】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  は  $-OCH_3$  であり、 $R^4$  ' は

【化 7 7】



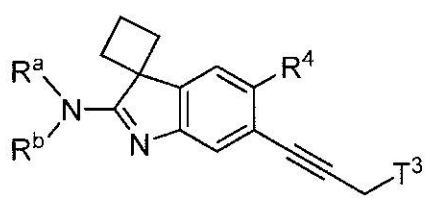
20

である。

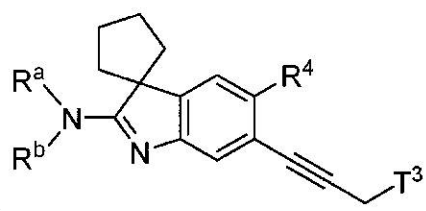
【0158】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (VIIa)、(VIIb)、(VIIc)、(VIId)、(VIIe)、および (VIIf) :

【化 3 7】

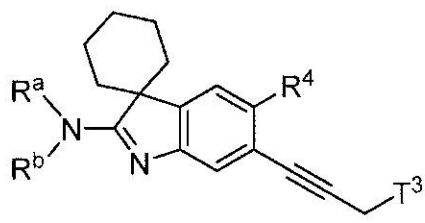


(VIIa),

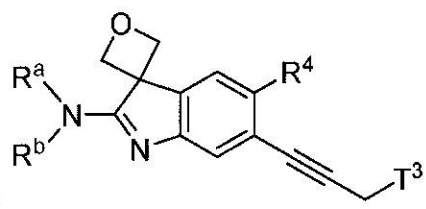


(VIIb),

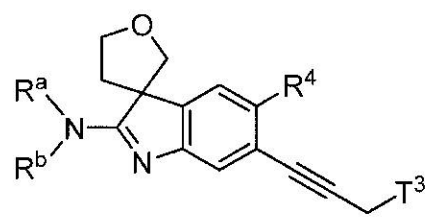
30



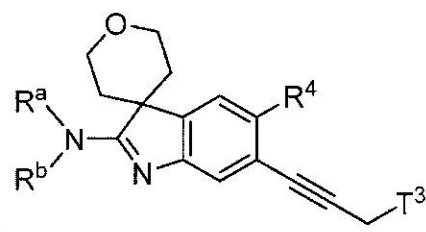
(VIIc),



(VIId),



(VIIe),



(VIIf)

40

のいずれかの化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中

$R^a$  および  $R^b$  は各々独立に H または  $R^{55}$  であり、または  $R^a$  および  $R^b$  は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子

50

を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルを形成し；ここで、 $R^{S5}$ は $C_1 \sim C_6$ アルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルであり、 $R^{S4}$ 、 $R^{S5}$ 、および $R^a$ と $R^b$ によって形成されたヘテロシクロアルキルは各々独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、フェニル、5員もしくは6員ヘテロアリール、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルの1つまたは複数で任意に置換され、あるいは；

$R^4$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $OR^7$ であり；

$T^3$ はH、ハロ、シアノ、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、または4員～12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-SO_2R^5$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、または $NR^5R^6$ の1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルの1つまたは複数で任意に置換され；

$R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は各々独立にHまたはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 $R^8$ は独立に $-Q^4-T^4$ であり、ここで、 $Q^4$ は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 $T^4$ はH、ハロ、または $R^{S3}$ であり、ここで、 $R^{S3}$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、または5員～10員ヘテロアリールであり、 $R^{S3}$ は1つまたは複数の $-Q^5-T^5$ で任意に置換され、ここで、各 $Q^5$ は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数でそれぞれ任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 $T^5$ は独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクロアルキル、5員～6員ヘテロアリール、 $OR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $NR^cR^d$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^c$ 、および $NR^cC(O)R^d$ からなる群から選択され、 $R^c$ および $R^d$ は各々独立にHまたは1つまたは複数のハロで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または $-Q^5-T^5$ はオキソである。

【0159】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ は $-OCH_3$ である。

【0160】

いくつかの実施形態では、 $T^3$ はハロ、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルキルの1つまたは複数で任意に置換された5員～10員ヘテロアリールまたは4員～12員ヘテロシクロアルキルである。

【0161】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(VII Ia)、(VII Ib)、(VII Ic)、(VII Id)、(VII Ie)、および(VII If)；

10

20

30

40

【化 3 8】



20

30

40

50

または複数の  $-Q^5 - T^5$  で任意に置換され、ここで、各  $Q^5$  は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシの 1 つまたは複数でそれぞれ任意に置換された  $C_1 \sim C_3$  アルキレン、 $C_2 \sim C_3$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_3$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^5$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリール、 $OR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $NR^cR^d$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^c$ 、および  $NR^cC(O)R^d$  からなる群から選択され、 $R^c$  および  $R^d$  は各々独立に H または 1 つまたは複数のハロで任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；または  $-Q^5 - T^5$  はオキソである。

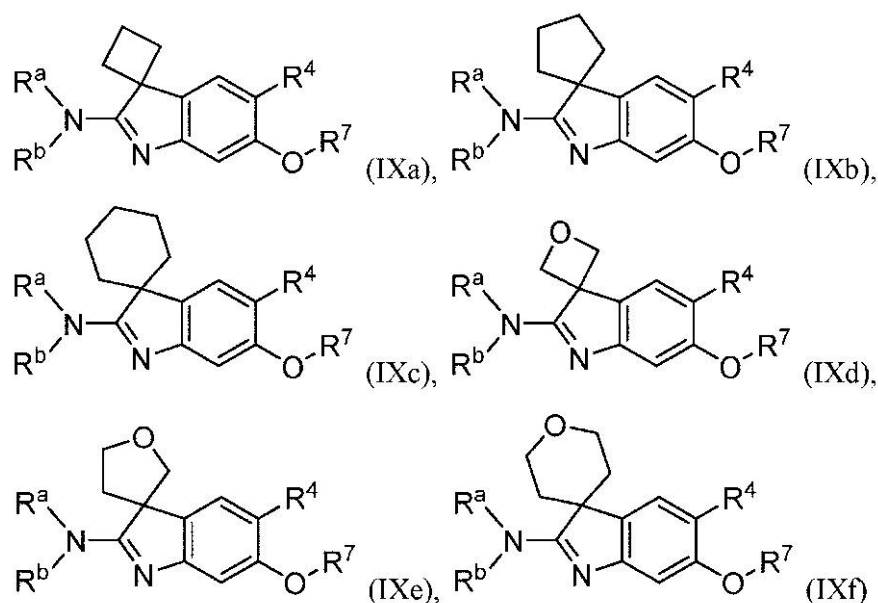
# 【0162】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  はハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、または  $OR^7$  である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルである。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は  $OCH^3$  である。

# 【0163】

いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物は、式 (IXa)、(IXb)、(IXc)、(IXd)、(IXe)、および (IXf)：

# 【化39】



のいずれかの化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中

$R^a$  および  $R^b$  は各々独立に H または  $R^{S5}$  であり、または  $R^a$  および  $R^b$  は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し；ここで、 $R^{S5}$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、 $R^{S4}$ 、 $R^{S5}$ 、および  $R^a$  と  $R^b$  によって形成されたヘテロシクロアルキルは各々独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルの 1 つまたは複数で任意に置換され、あるいは；

$R^4$  は、 $-Q^3 - T^3$  であり、ここで、 $Q^3$  は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $T^3$  は H、ハロ、シアノ、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $C(O)NR$

$R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5員～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、または4員～12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-SO_2R^5$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、または $NR^5R^6$ の1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルの1つまたは複数で任意に置換され；

$R^5$ 、 $R^6$ 、および $R^7$ は各々独立にHまたはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 $R^8$ は独立に $-Q^4-T^4$ であり、ここで、 $Q^4$ は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 $T^4$ はH、ハロ、または $R^{S3}$ であり、ここで、 $R^{S3}$ は $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、または5員～10員ヘテロアリールであり、 $R^{S3}$ は1つまたは複数の $-Q^5-T^5$ で任意に置換され、ここで、各 $Q^5$ は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数でそれぞれ任意に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 $T^5$ は独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクロアルキル、5員～6員ヘテロアリール、 $OR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $NR^cR^d$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^c$ 、および $NR^cC(O)R^d$ からなる群から選択され、 $R^c$ および $R^d$ は各々独立にHまたは1つまたは複数のハロで任意に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または $-Q^5-T^5$ はオキソである。

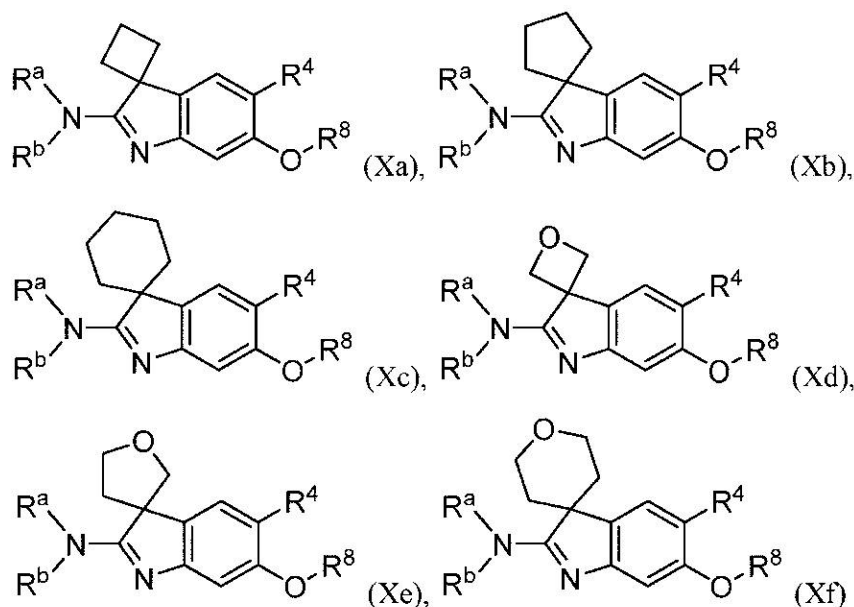
#### 【0164】

いくつかの実施形態では、 $R^4$ はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $OR^7$ である。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は $C_1 \sim C_6$ アルコキシルである。いくつかの実施形態では、 $R^4$ は $-OCH^3$ である。

#### 【0165】

いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、式(Xa)、(Xb)、(Xc)、(Xd)、(Xe)、および(Xf)：

#### 【化40】





のいずれかの化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中

$R^a$  および  $R^b$  は各々独立に H または  $R^{S5}$  であり、または  $R^a$  および  $R^b$  は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し；ここで、 $R^{S5}$  は  $C_1 \sim C_6$  アルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、 $R^{S4}$ 、 $R^{S5}$ 、および  $R^a$  と  $R^b$  によって形成されたヘテロシクロアルキルは各々独立にハロ、ヒドロキシル、オキソ、CN、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、フェニル、5 員もしくは 6 員ヘテロアリール、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルの 1 つまたは複数で任意に置換され、あるいは；

$R^4$  は、 $-Q^3-T^3$  であり、ここで、 $Q^3$  は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $T^3$  は H、ハロ、シアノ、 $OR^7$ 、 $OR^8$ 、 $C(O)R^8$ 、 $NR^7R^8$ 、 $C(O)NR^7R^8$ 、 $NR^7C(O)R^8$ 、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、5 員 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、または 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、ヒドロキシル、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  ハロアルキル、 $-SO_2R^5$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルコキシル、または  $NR^5R^6$  の 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルの 1 つまたは複数で任意に置換され；

$R^5$ 、 $R^6$ 、および  $R^7$  は各々独立に H またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；

各  $R^8$  は独立に  $-Q^4-T^4$  であり、ここで、 $Q^4$  は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルの 1 つまたは複数で任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキレン、 $C_2 \sim C_6$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_6$  アルキニレンリンカーであり、 $T^4$  は H、ハロ、または  $R^{S3}$  であり、ここで、 $R^{S3}$  は  $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 $R^{S3}$  は 1 つまたは複数の  $-Q^5-T^5$  で任意に置換され、ここで、各  $Q^5$  は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは  $C_1 \sim C_6$  アルコキシの 1 つまたは複数でそれぞれ任意に置換された  $C_1 \sim C_3$  アルキレン、 $C_2 \sim C_3$  アルケニレン、もしくは  $C_2 \sim C_3$  アルキニレンリンカーであり、各  $T^5$  は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_{12}$  シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリール、 $OR^c$ 、 $C(O)R^c$ 、 $NR^cR^d$ 、 $C(O)NR^cR^d$ 、 $S(O)_2R^c$ 、および  $NR^cC(O)R^d$  からなる群から選択され、 $R^c$  および  $R^d$  は各々独立に H または 1 つまたは複数のハロで任意に置換された  $C_1 \sim C_6$  アルキルであり；または  $-Q^5-T^5$  はオキソである。

【0166】

いくつかの実施形態では、 $R^4$  はハロ、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、または  $OR^7$  である。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は  $C_1 \sim C_6$  アルコキシルである。いくつかの実施形態では、 $R^4$  は  $-OCH^3$  である。

【0167】

例えば、いくつかの実施形態では、この化合物は、表 1 の化合物、その互変異性体、およびその化合物および互変異性体の薬学的に許容される塩から選択される。

【0168】

いくつかの実施形態では、この化合物は、化合物番号 1 ~ 23、25 ~ 36、38 ~ 3

10

20

30

40

50

9、42～69、77～78、81、および135～137、その互変異性体、およびその化合物および互変異性体の薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0169】

いくつかの実施形態では、この化合物は、化合物番号24、74～75、82～101、106～107、110～134、および141、その互変異性体、およびその化合物および互変異性体の薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【0170】

いくつかの実施形態では、この化合物は、化合物番号37、40～41、70～73、76、79～80、および138～140、その互変異性体、およびその化合物および互変異性体の薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

10

【0171】

本開示は、約100 nM以上、1 μM以上、10 μM以上、100 μM以上、または1000 μM以上の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でキナーゼを阻害する化合物を提供する。

【0172】

本開示は、約1 mM以上の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でキナーゼを阻害する化合物を提供する。

【0173】

本開示は、1 μM以上、2 μM以上、5 μM以上、または10 μM以上の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でキナーゼを阻害する化合物を提供し、ここで、キナーゼは、以下：Abi、AurA、CHK1、MAP4K、IRAK4、JAK3、EphA2、FGFR3、KDR、Lck、MARK1、MNK2、PKCb2、SIK、およびSrcのうちの1つまたは複数である。

20

【0174】

本開示は、本明細書に記載の式のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容されるキャリアとを含む医薬組成物を提供する。

【0175】

本開示は、EHMTに媒介される疾患または障害、例えば、少なくとも部分的には異常なEHMT機能によって、例えば、変異型EHMT遺伝子またはタンパク質、EHMT2の異常発現、またはEHMT発現の調節異常によって特徴づけられるかまたは引き起こされる疾患または障害を、EHMT1およびEHMT2から選択されるメチルトランスフェラーゼ酵素の阻害によって予防または処置する方法を提供する。いくつかの実施形態では、この方法は、それを必要とする被検体、例えばEHMTに媒介される疾患または障害を有するかまたは発症するリスクのある被検体に、治療有効量の本明細書に開示の化合物、例えば、式(I)～(Xf)のいずれかの化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、EHMTに媒介される疾患または障害は、EHMT2に媒介される疾患または障害である。

30

【0176】

本開示は、EHMT1およびEHMT2から選択されるメチルトランスフェラーゼ酵素の阻害によって血液疾患を予防または処置する方法を提供し、この方法は、それを必要とする被検体に、治療有効量の本明細書に開示の化合物、例えば、式(I)～(Xf)のいずれかの化合物を投与することを含む。いくつかの実施形態では、血液疾患は、EHMT2に媒介される血液疾患である。

40

【0177】

例えば、いくつかの実施形態では、血液疾患は、鎌状赤血球貧血またはサラセミアである。

【0178】

例えば、いくつかの実施形態では、血液疾患は血液癌である。

【0179】

例えば、いくつかの実施形態において、血液癌は、急性骨髄性白血病(AML)または慢性リンパ性白血病(CLL)である。

【0180】

50

本開示はまた、EHMT2の選択的阻害剤である式(I)の化合物も提供する。例えば、いくつかの実施形態では、式(I)の化合物は、約1  $\mu$ M以下、500 nM以下、200 nM以下、100 nM以下、または50 nM以下の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でEHMT2（例えば、ヒトEHMT2）を阻害する。したがって、本明細書で提供される組成物または方法のいくつかの実施形態では、約1  $\mu$ M以下の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でEHMT2（例えば、ヒトEHMT2）を阻害する式(I)～(Xf)のいずれかの化合物が使用または提供される。本明細書で提供される組成物または方法のいくつかの実施形態では、約500 nM以下の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でEHMT2（例えば、ヒトEHMT2）を阻害する式(I)～(Xf)のいずれかの化合物が使用または提供される。本明細書で提供される組成物または方法のいくつかの実施形態では、約200 nM以下の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でEHMT2（例えば、ヒトEHMT2）を阻害する式(I)～(Xf)のいずれかの化合物が使用または提供される。本明細書で提供される組成物または方法のいくつかの実施形態では、約100 nM以下の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でEHMT2（例えば、ヒトEHMT2）を阻害する式(I)～(Xf)のいずれかの化合物が使用または提供される。本明細書に提供される組成物または方法のいくつかの実施形態では、約50 nM以下の酵素阻害IC<sub>50</sub>値でEHMT2（例えば、ヒトEHMT2）を阻害する式(I)～(Xf)のいずれかの化合物が使用または提供される。

10

**【0181】**

本開示の代表的な化合物には、表1に列挙される化合物又はその互変異性体および塩が含まれる。

20

**【0182】**

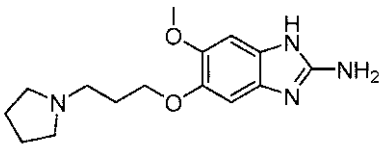
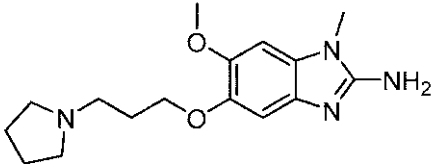
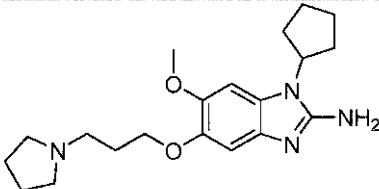
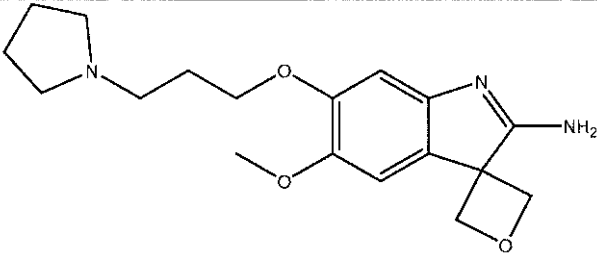
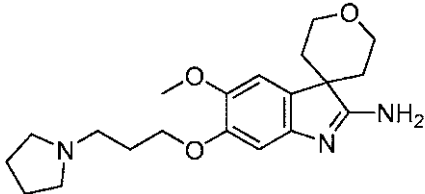
30

40

50

【表 1】

表1

化合物 番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	

【 0 1 8 3 】

10

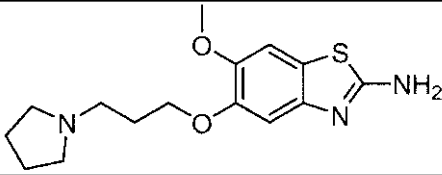
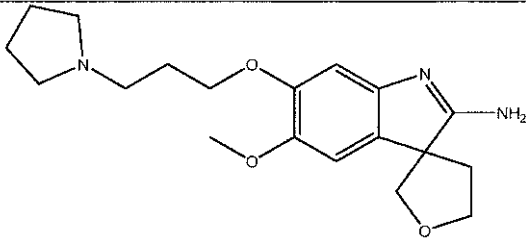
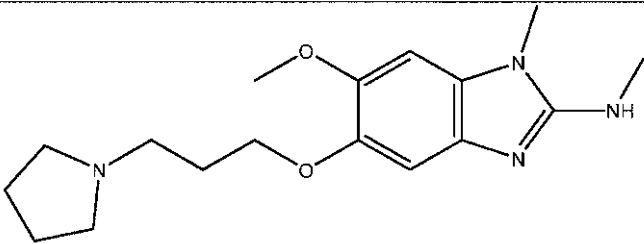
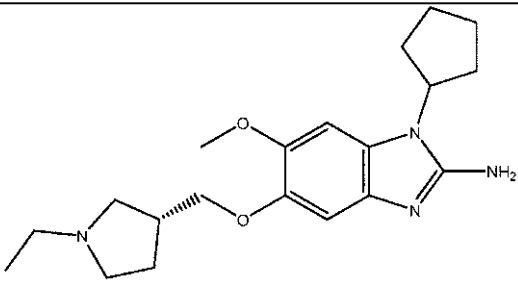
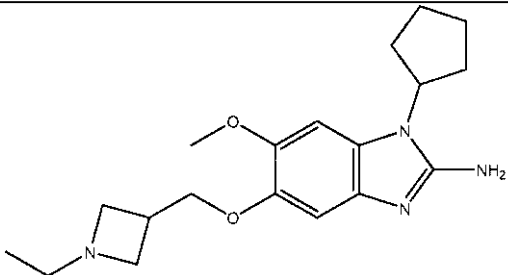
20

30

40

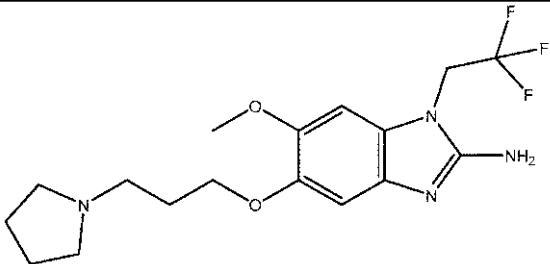
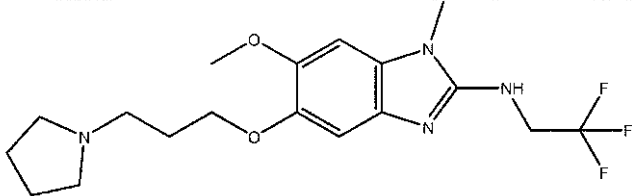
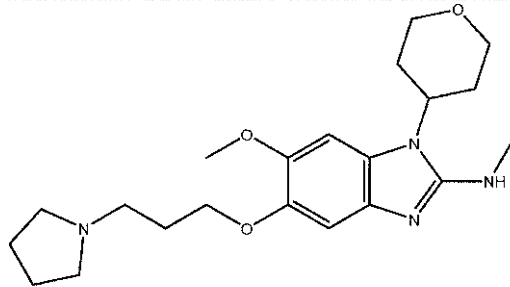
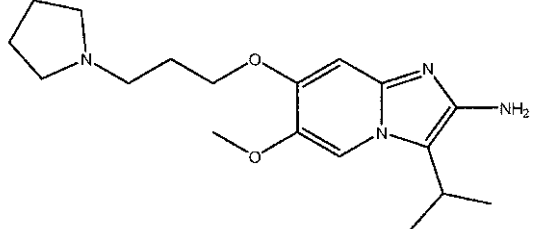
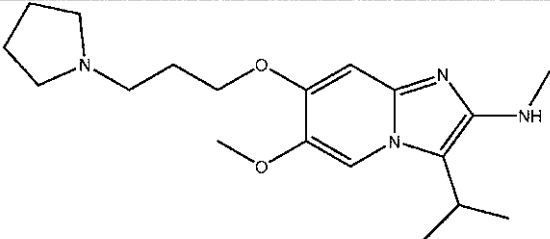
50

【表 2】

化合物 番号	構造
6	
7	
8	
9	
10	

【 0 1 8 4 】

【表 3】

化合物 番号	構造
11	
12	
13	
14	
15	

【 0 1 8 5 】

【表 4】

化合物 番号	構造
16	
17	
18	
19	
20	
21	

【 0 1 8 6 】

10

20

30

40

50

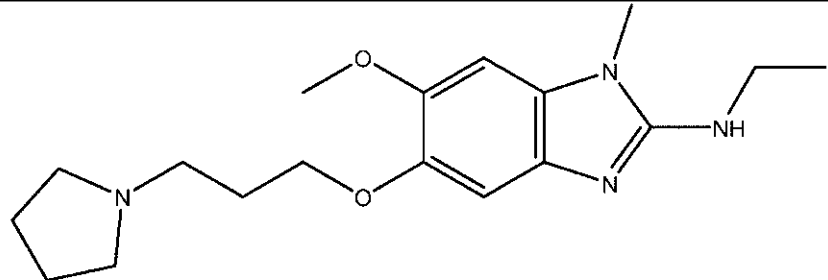
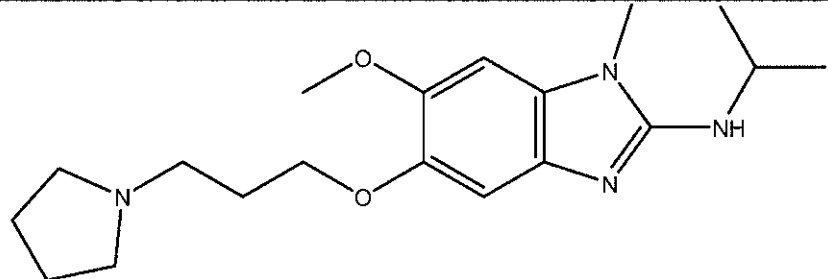
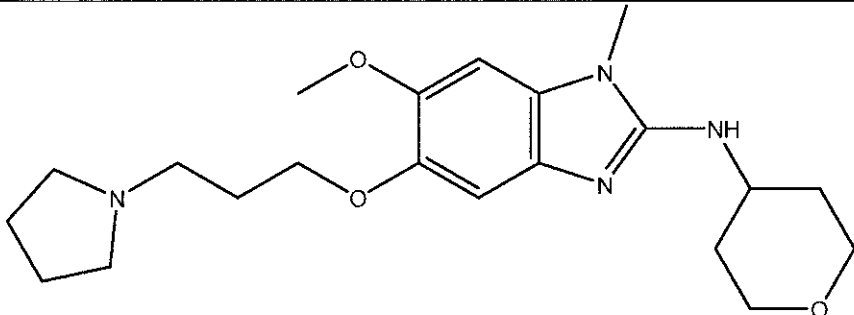
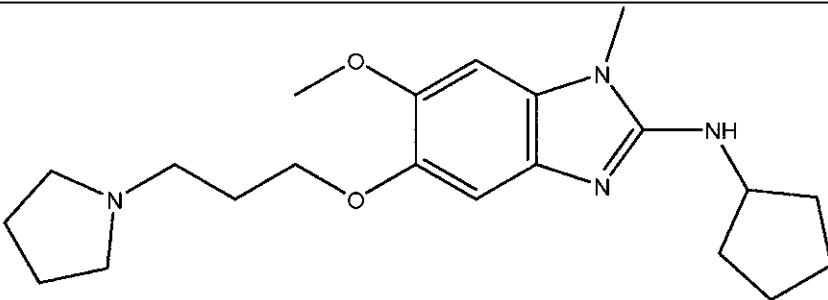
【表 5】

化合物 番号	構造
22	
23	
24	
25	
26	

【 0 1 8 7 】

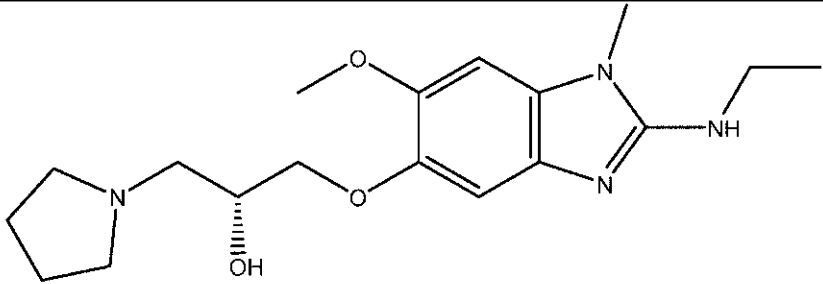
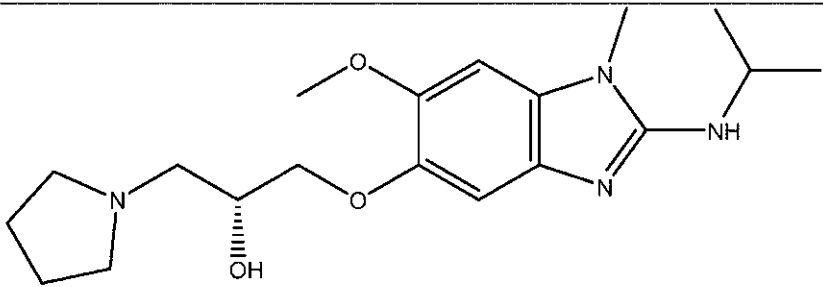
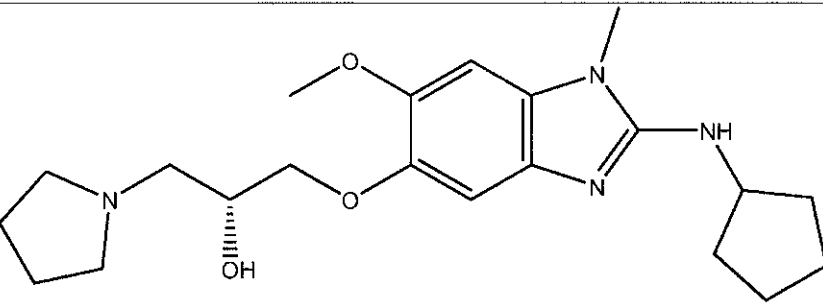
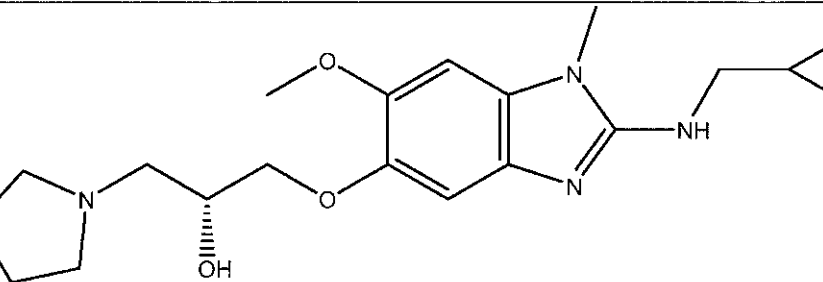


【表 6】

化合物 番号	構造
27	
28	
29	
30	

【 0 1 8 8 】

【表 7】

化合物 番号	構造
31	
32	
33	
34	

【 0 1 8 9 】

【表 8】

化合物 番号	構造
35	
36	
37	
38	

【 0 1 9 0 】

10

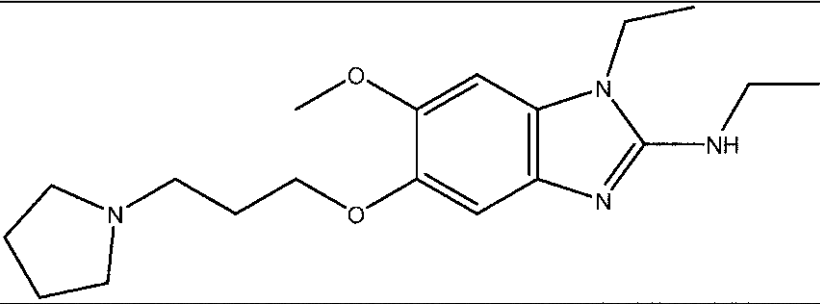
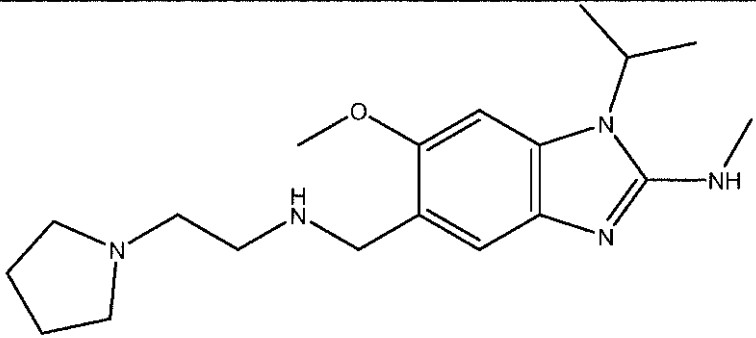
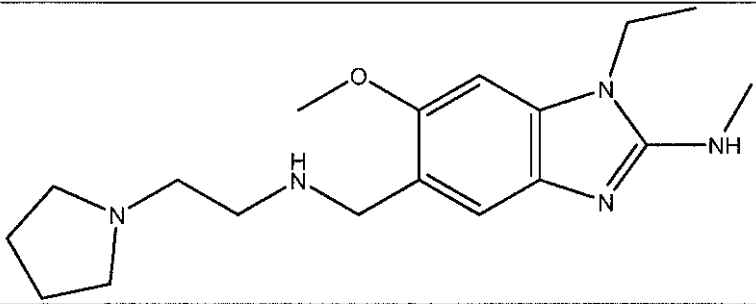
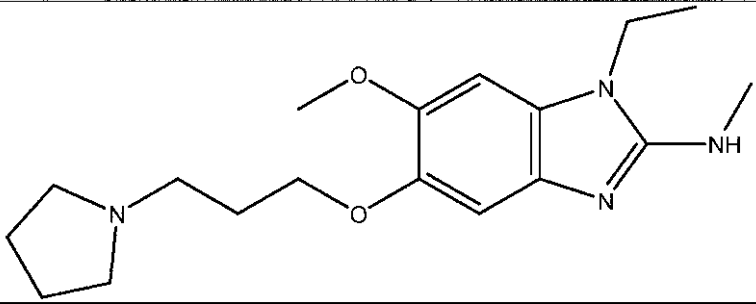
20

30

40

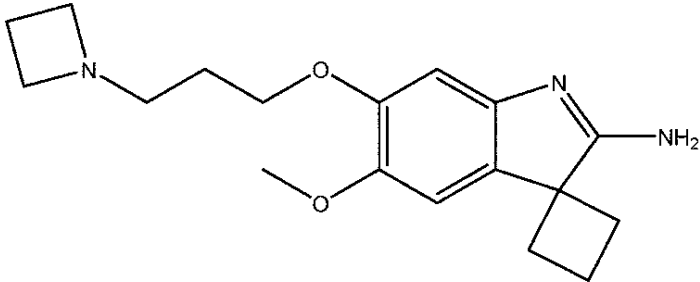
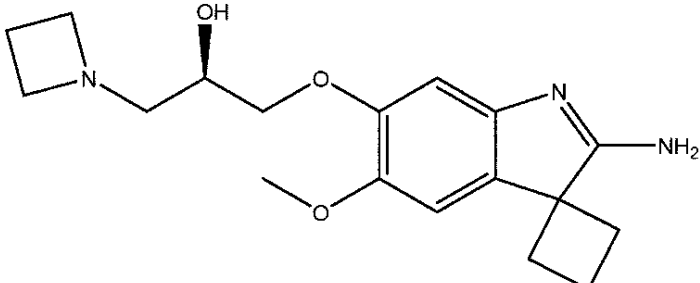
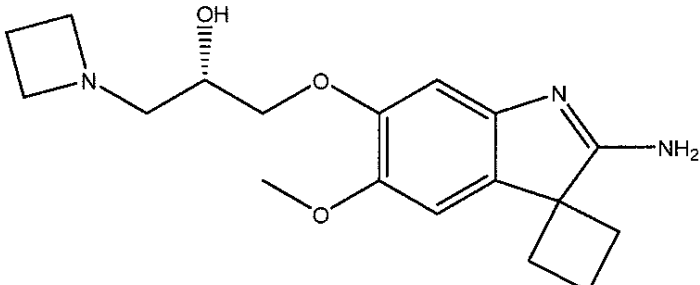
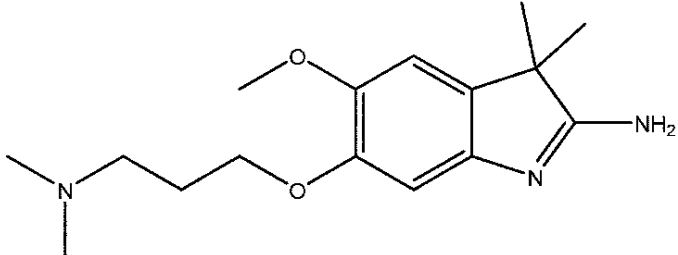
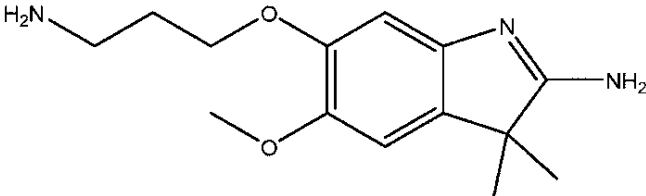
50

【表 9】

化合物 番号	構造
39	
40	
41	
42	

【 0 1 9 1 】

【表 1 0】

化合物 番号	構造
43	
44	
45	
46	
47	

【 0 1 9 2】

10

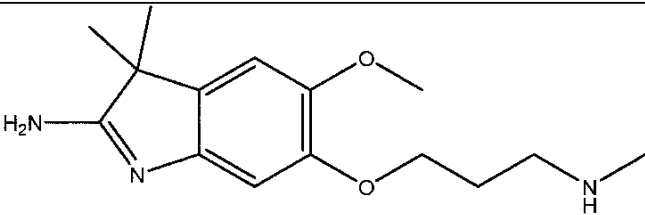
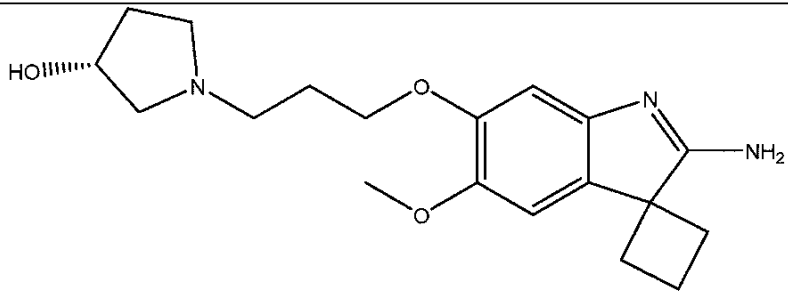
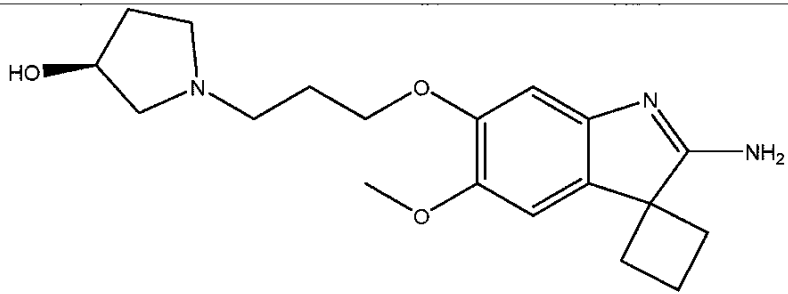
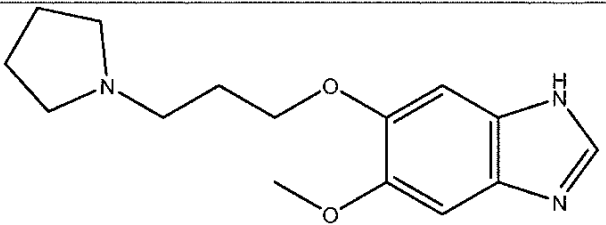
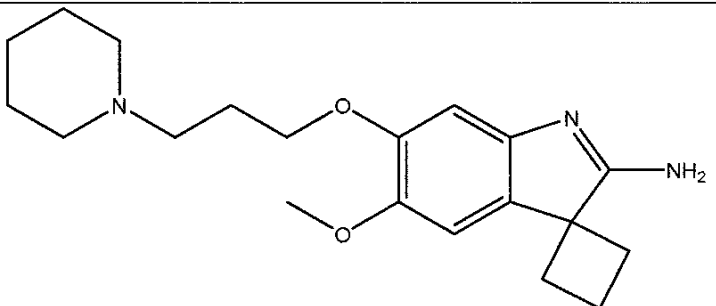
20

30

40

50

【表 1 1】

化合物 番号	構造
48	
49	
50	
51	
52	

【 0 1 9 3 】

10

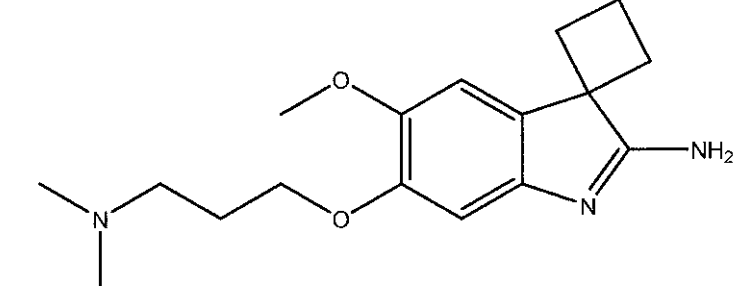
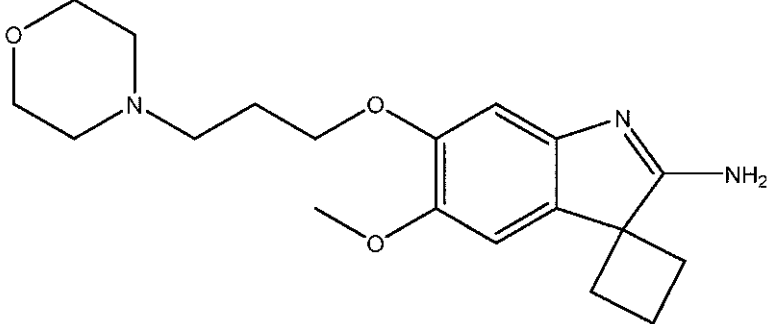
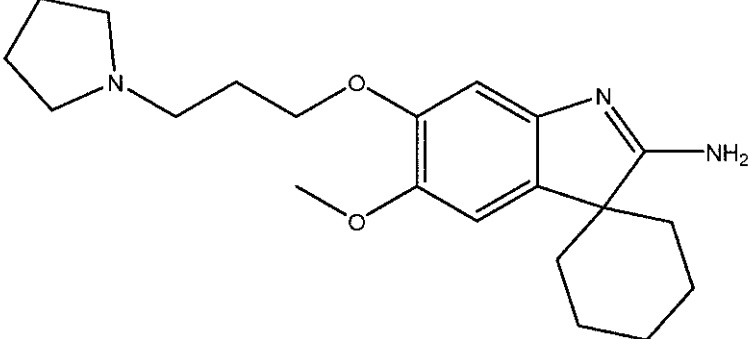
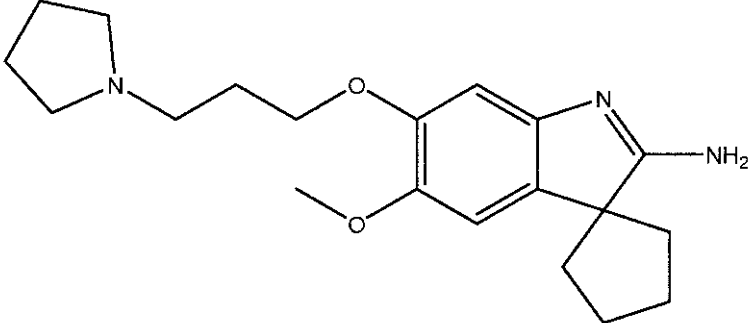
20

30

40

50

【表 1 2】

化合物 番号	構造
53	
54	
55	
56	

【 0 1 9 4 】

10

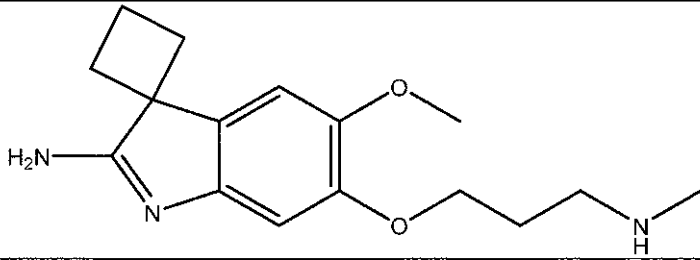
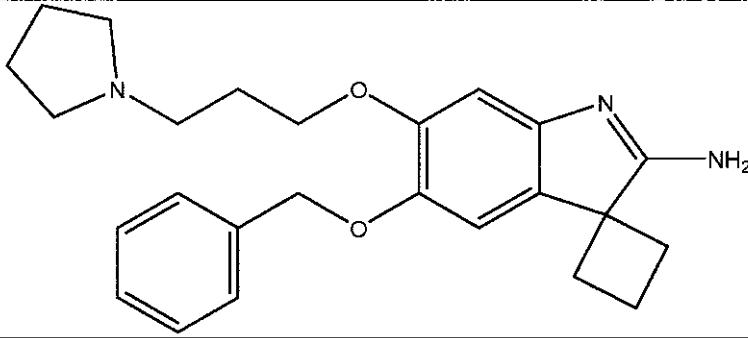
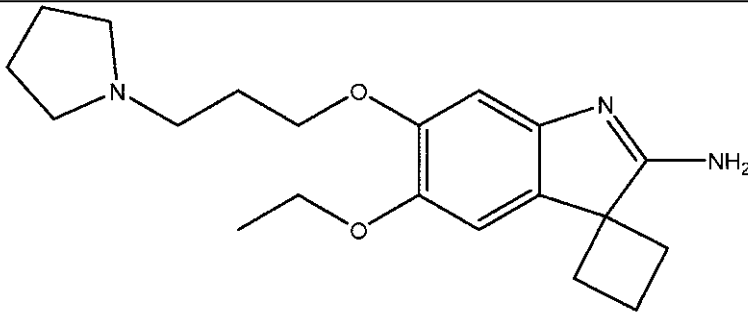
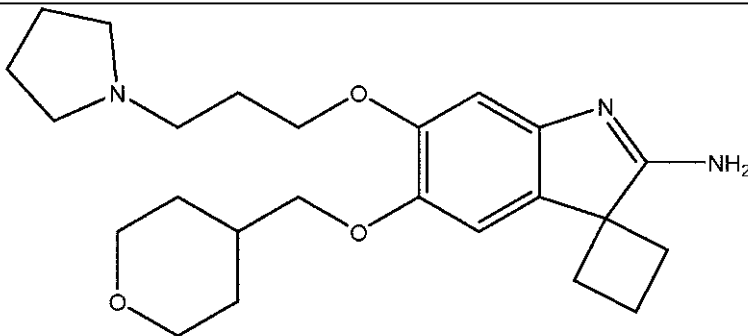
20

30

40

50

【表 1 3】

化合物 番号	構造
57	
58	
59	
60	

【 0 1 9 5 】

10

20

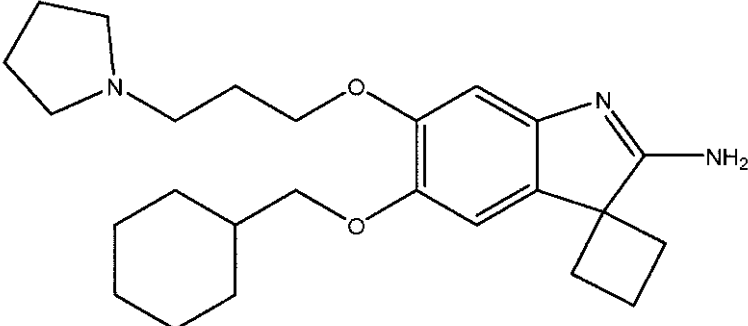
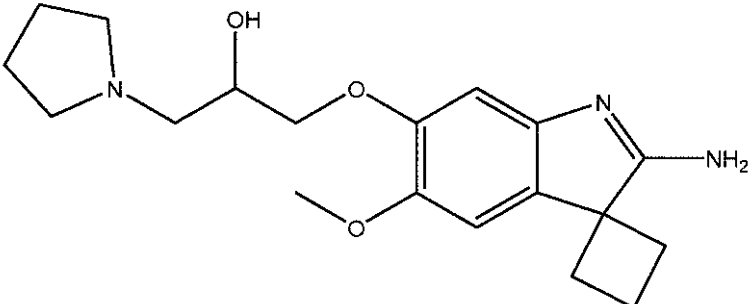
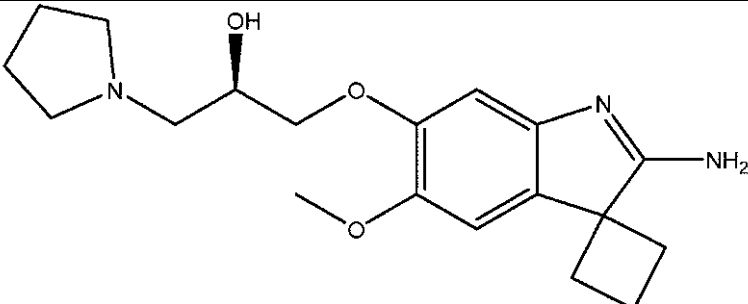
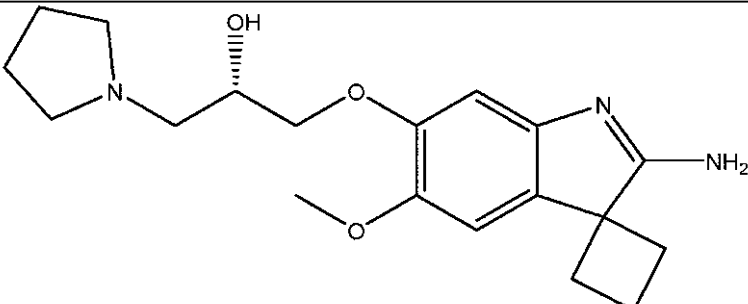
30

40

50



【表 1 4】

化合物 番号	構造
61	
62	
63	
64	

【 0 1 9 6 】

10

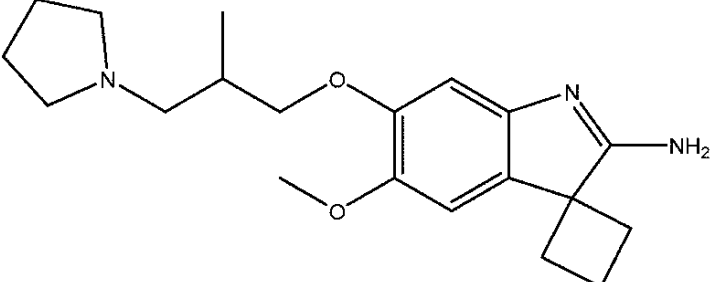
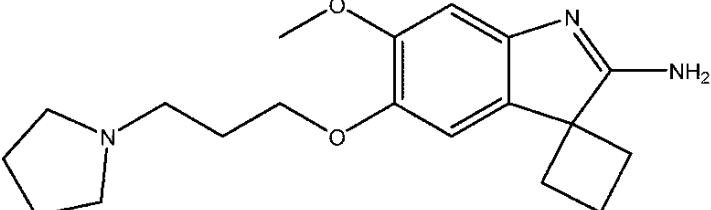
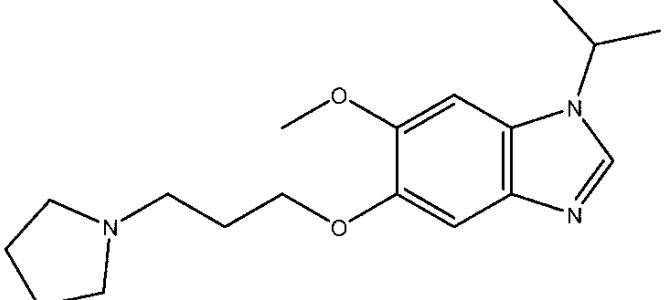
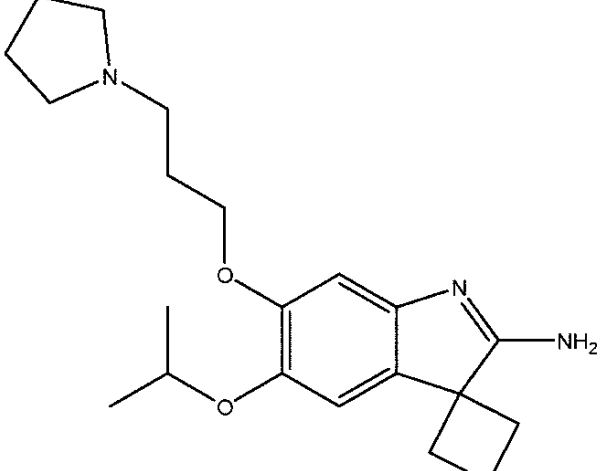
20

30

40

50

【表 1 5】

化合物 番号	構造
65	
66	
67	
68	

【 0 1 9 7 】

10

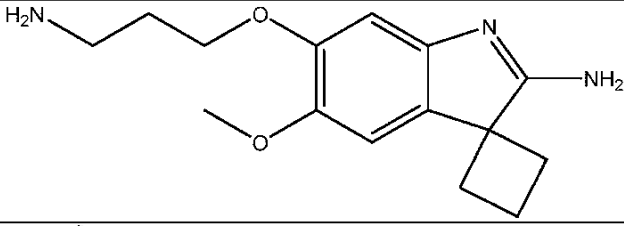
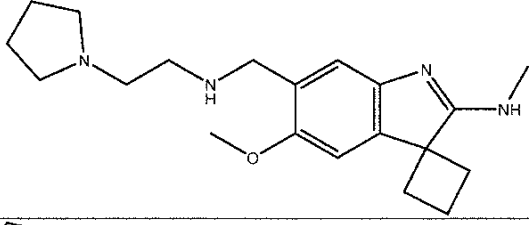
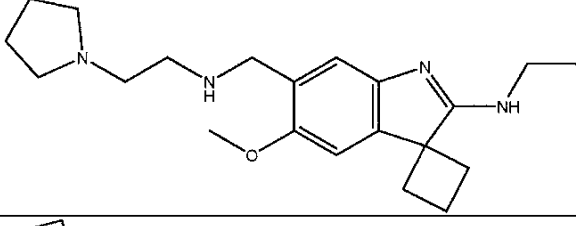
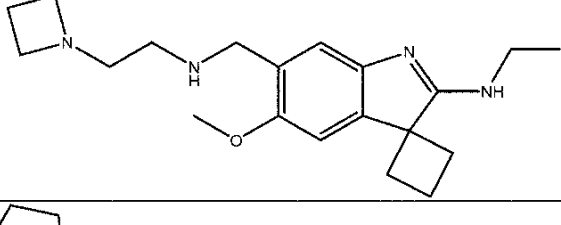
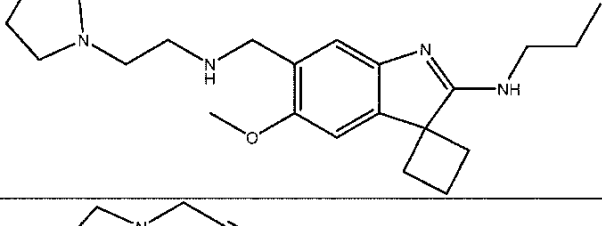
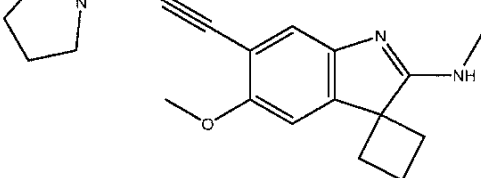
20

30

40

50

【表 1 6】

化合物 番号	構造
69	
70	
71	
72	
73	
74	

【 0 1 9 8】

10

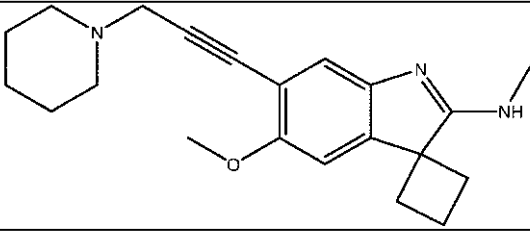
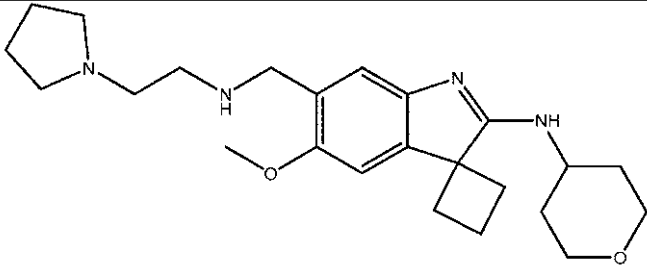
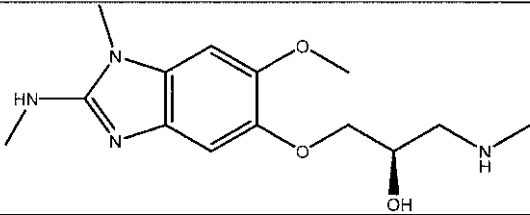
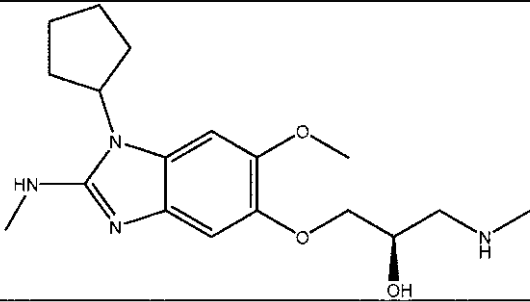
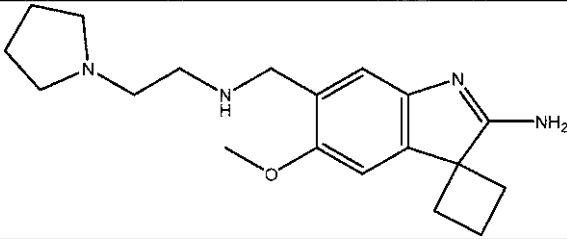
20

30

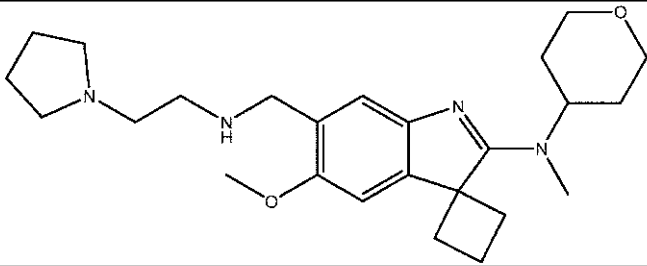
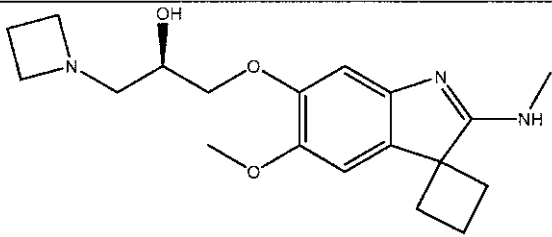
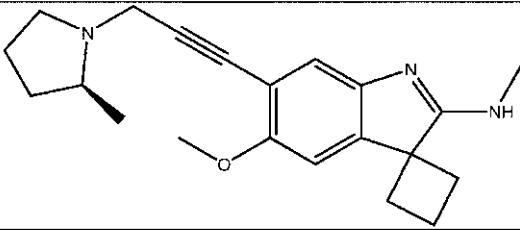
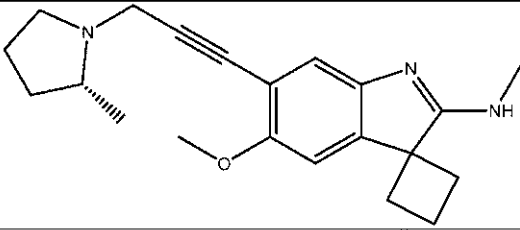
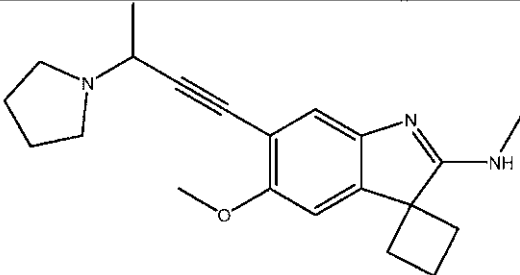
40

50

【表 17】

化合物 番号	構造
75	
76	
77	
78	
79	

【表 18】

化合物 番号	構造
80	
81	
82	
83	
84	

【0200】

10

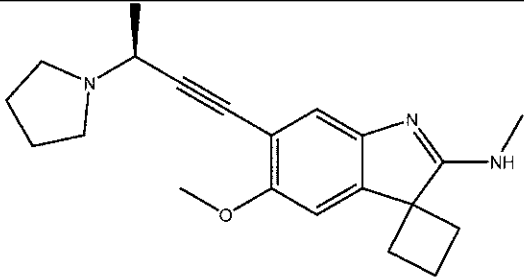
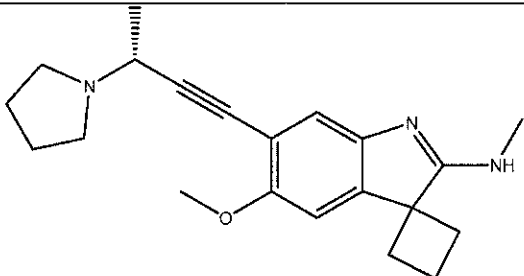
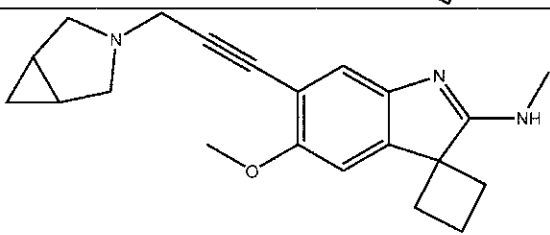
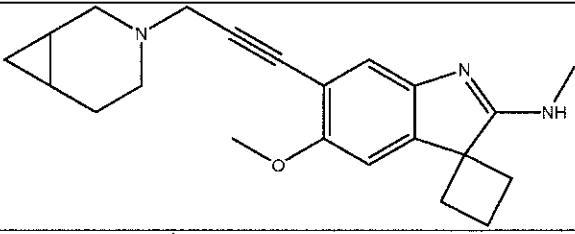
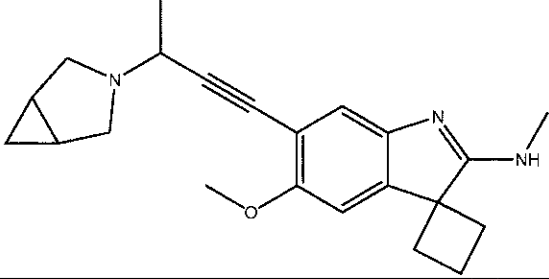
20

30

40

50

【表 19】

化合物 番号	構造
85	
86	
87	
88	
89	

【0201】

10

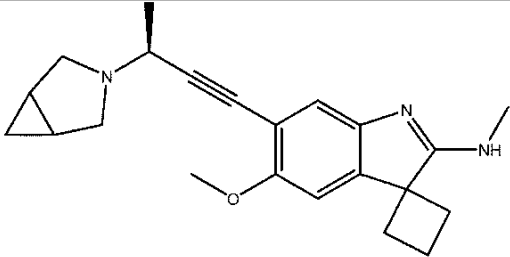
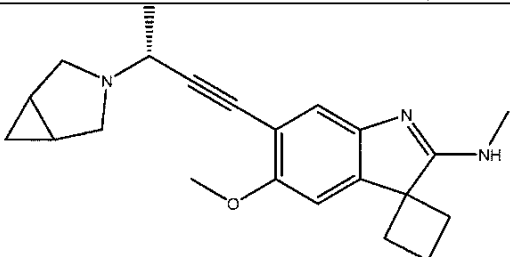
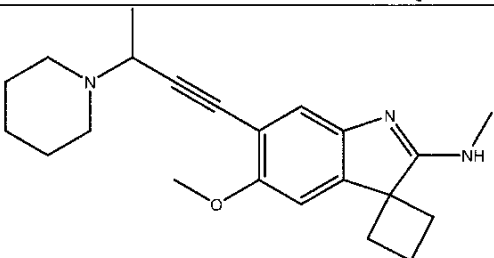
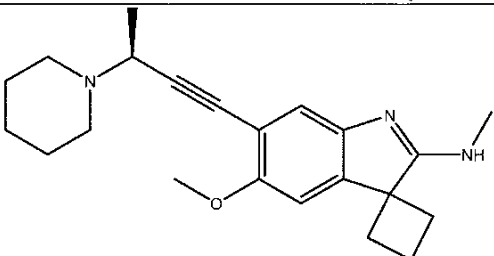
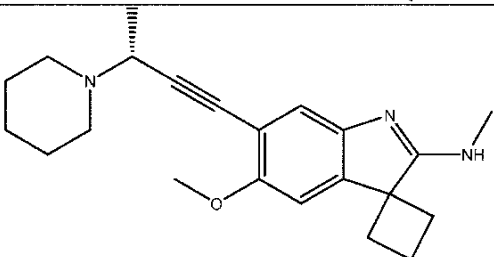
20

30

40

50

【表 2 0】

化合物 番号	構造
90	
91	
92	
93	
94	

【 0 2 0 2】

10

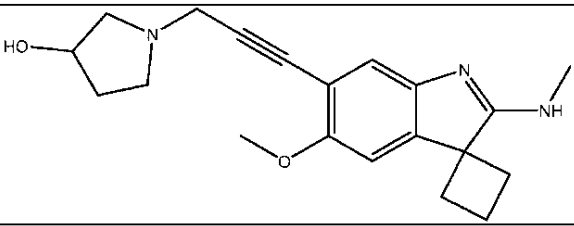
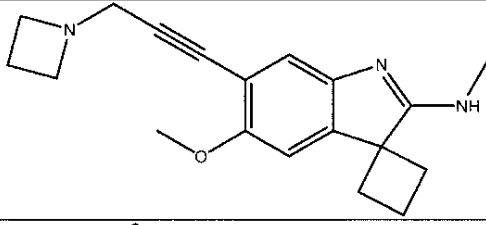
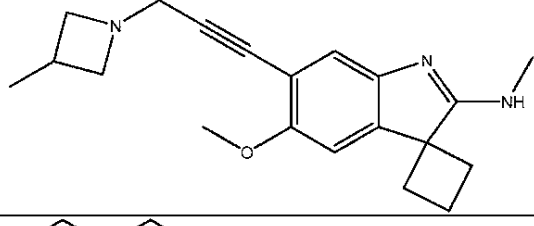
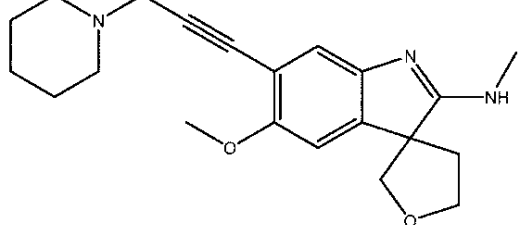
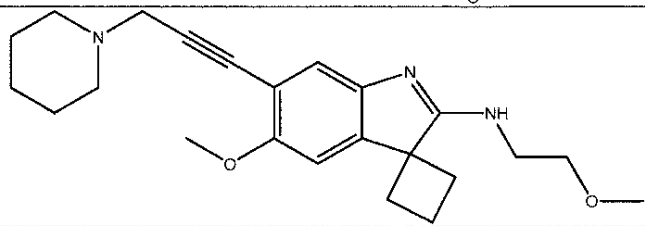
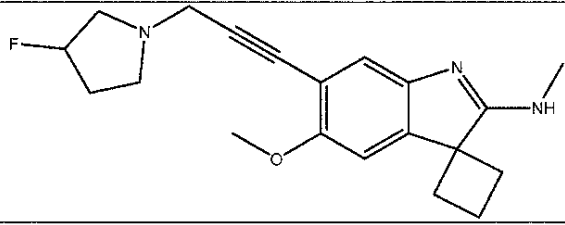
20

30

40

50

【表 2 1】

化合物 番号	構造
95	
96	
97	
98	
99	
100	

【 0 2 0 3 】

10

20

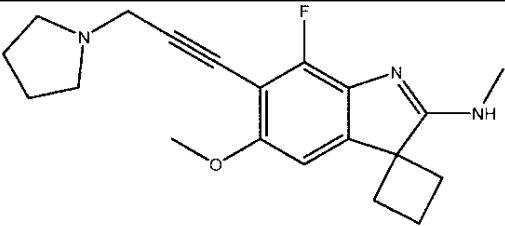
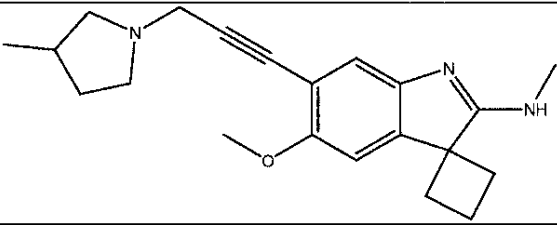
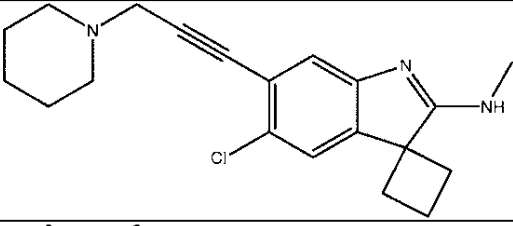
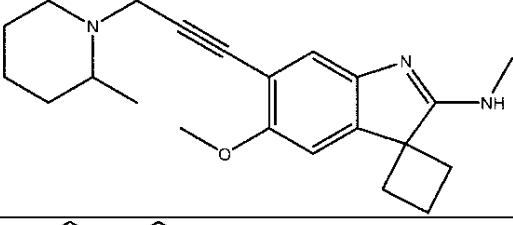
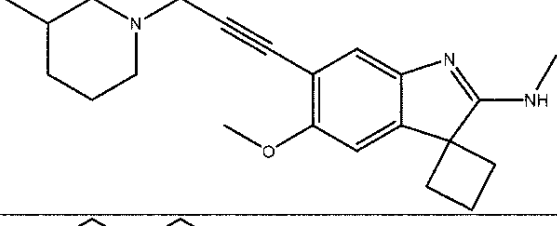
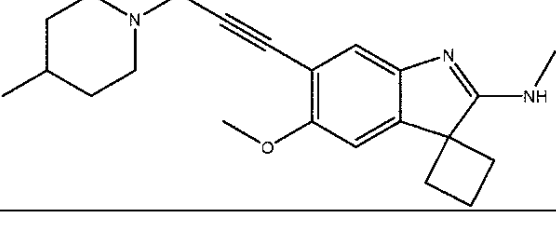
30

40

50



【表 2 2】

化合物 番号	構造
101	
106	
107	
110	
111	
112	

【 0 2 0 4 】

10

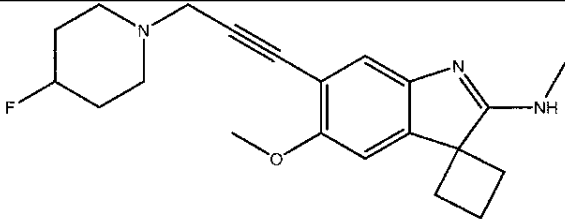
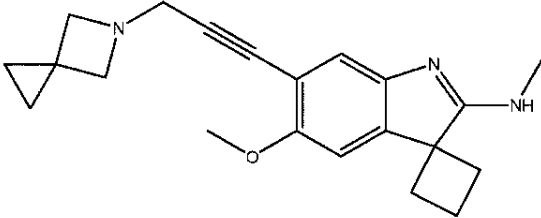
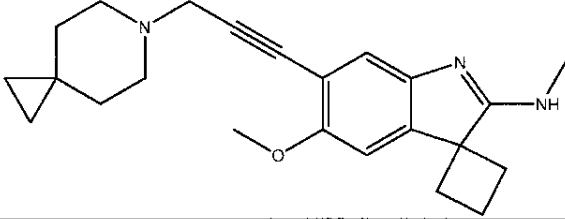
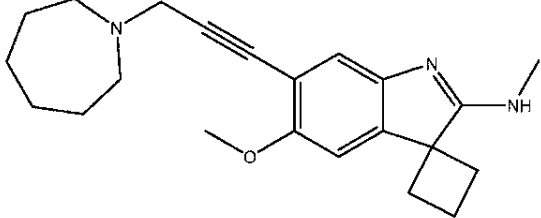
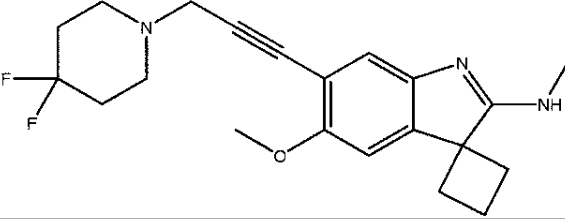
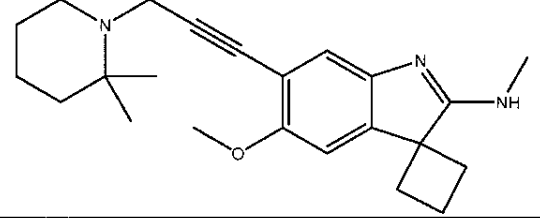
20

30

40

50

【表 2 3】

化合物 番号	構造
113	
114	
115	
116	
117	
118	

【 0 2 0 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 4】

化合物 番号	構造
119	
120	
121	
122	
123	
124	

【 0 2 0 6 】

10

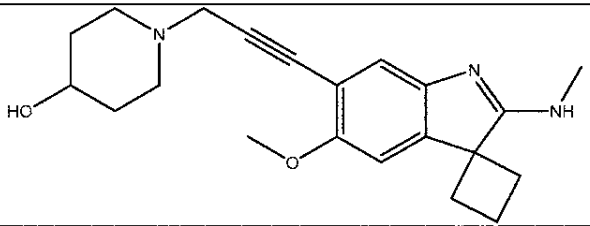
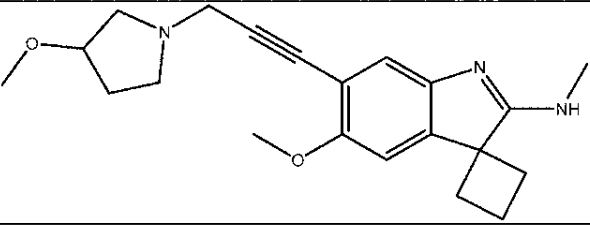
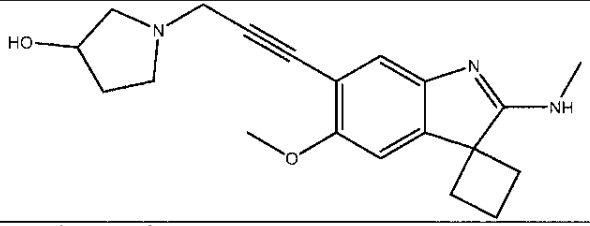
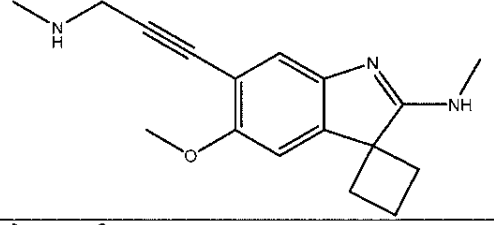
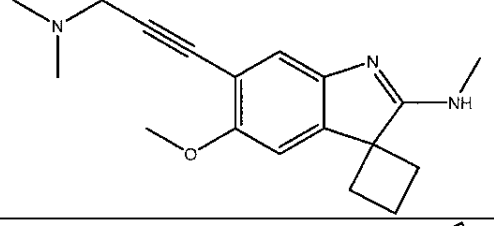
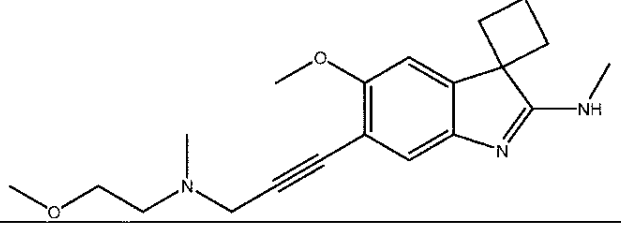
20

30

40

50

【表 2 5】

化合物 番号	構造
125	
126	
127	
128	
129	
130	

【 0 2 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 6】

化合物 番号	構造
131	
132	
133	
134	
135	
136	

【 0 2 0 8 】

10

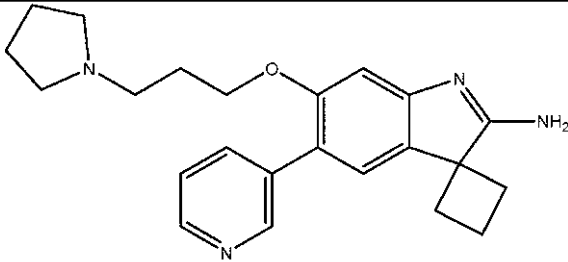
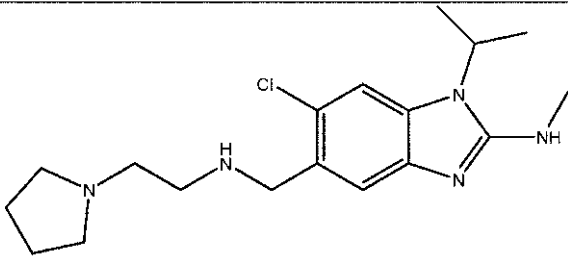
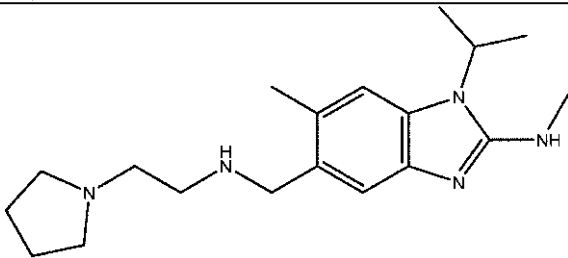
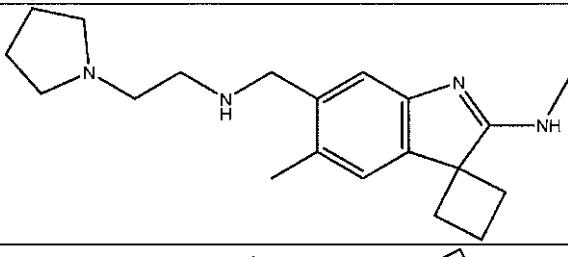
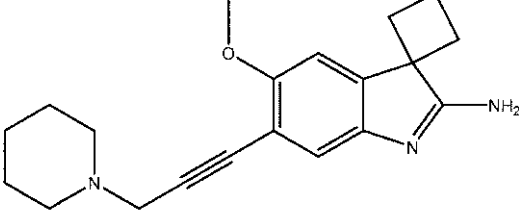
20

30

40

50

【表 2 7】

化合物 番号	構造
137	
138	
139	
140	
141	

## 【0209】

本明細書で使用する場合、「アルキル」、「C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>またはC<sub>6</sub>アルキル」または「C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル」は、C<sub>1</sub>、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>またはC<sub>6</sub>直鎖（線状）飽和脂肪族炭化水素基、およびC<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>またはC<sub>6</sub>分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルは、C<sub>1</sub>アルキル基、C<sub>2</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>アルキル基、C<sub>4</sub>アルキル基、C<sub>5</sub>アルキル基およびC<sub>6</sub>アルキル基を含むことを意図している。アルキルの例として、以下に限定されるものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチルまたはn-ヘキシルなど1～6個の炭素原子を有する部分が挙げられる。

## 【0210】

ある種の実施形態では、直鎖または分岐アルキルは6個以下の炭素原子（例えば、直鎖のC<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>、分岐鎖のC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）を有し、別の実施形態では、直鎖または分岐アルキルは4個以下の炭素原子を有する。

#### 【0211】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、3～30個の炭素原子（例えば、C<sub>3</sub>～C<sub>12</sub>、C<sub>3</sub>～C<sub>10</sub>、またはC<sub>3</sub>～C<sub>8</sub>）を有する飽和または不飽和の、非芳香族炭化水素単環または多環（例えば、縮合環、架橋環またはスピロ環）系を指す。シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニル、およびアダマンチルが挙げられるが、これに限定されるものではない。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、別段の指定のない限り、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される、1つまたは複数のヘテロ原子（O、N、S、P、またはSeなど）、例えば、1または1～2または1～3または1～4または1～5または1～6個のヘテロ原子、または例えば、1、2、3、4、5、または6個のヘテロ原子を有する飽和または不飽和の非芳香族の、3～8員単環系、7～12員二環系（縮合環、架橋環またはスピロ環）、または11～14員三環系（縮合環、架橋環またはスピロ環）を指す。いくつかの実施形態では、1つまたは複数のヘテロ原子（複数可）は、窒素および酸素からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、1つまたは複数のヘテロ原子（複数可）は窒素である。いくつかの実施形態では、1つまたは複数のヘテロ原子（複数可）は酸素である。ヘテロシクロアルキル基の例として、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル、1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカニル、1-オキサスピロ[4.5]デカニル、1-アザスピロ[4.5]デカニル、3'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-イソベンゾフラン]-イル、7'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 5'-フロ[3, 4-b]ピリジン]-イル、3'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-フロ[3, 4-c]ピリジン]-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾリル、3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-メチル-2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-アザスピロ[4.5]デカニル、2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカニル、2-オキサ-アザスピロ[3.4]オクタニル、2-オキサ-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イルなどが挙げられるが、これに限定されるものではない。多環式非芳香環の場合、環の1つのみが非芳香族（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルまたは2, 3-ジヒドロインドール）である必要がある。

#### 【0212】

「任意に置換されたアルキル」という用語は、非置換アルキル、または炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上の1つまたは複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルキルをいう。こうした置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキ

ルカルボニル、アリアルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノおよびアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアル、または芳香族部分もしくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

10

#### 【0213】

本明細書で使用する場合、「アルキルリンカー」または「アルキレンリンカー」は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ または $C_6$ 直鎖（線状）飽和二価脂肪族炭化水素基、および $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ または $C_6$ 分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキレンリンカーは、 $C_1$ アルキレンリンカー基、 $C_2$ アルキレンリンカー基、 $C_3$ アルキレンリンカー基、 $C_4$ アルキレンリンカー基、 $C_5$ アルキレンリンカー基および $C_6$ アルキレンリンカー基を含むことを意図している。アルキレンリンカーの例として、以下に限定されるものではないが、メチル（ $-CH_2-$ ）、エチル（ $-CH_2CH_2-$ ）、 $n$ -プロピル（ $-CH_2CH_2CH_2-$ ）、 $i$ -プロピル（ $-CH(CH_3)CH_2-$ ）、 $n$ -ブチル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、 $s$ -ブチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$ ）、 $i$ -ブチル（ $-C(CH_3)_2CH_2-$ ）、 $n$ -ペンチル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）、 $s$ -ペンチル（ $-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2-$ ）または $n$ -ヘキシル（ $-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2-$ ）など1～6個の炭素原子を有する部分が挙げられる。

20

#### 【0214】

「アルケンリンカー」または「アルケニレンリンカー」は、少なくとも1つの二重結合を有する $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ 直鎖（線状）不飽和脂肪族炭化水素基、ならびに $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ 分岐不飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレンリンカーは、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ アルケニレンリンカー基を含むことを意図している。アルケニレン（alkenylene）リンカーの例として、2～6個の炭素原子を有する部分、例えば、限定されるものではないが、直鎖および分枝エテニル基、プロペニル基、ブテニル基、ペンテニル基、およびヘキセニル基が含まれる。

30

#### 【0215】

「アルキンリンカー」または「アルキニレンリンカー」は、少なくとも1つの三重結合を有する $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ 直鎖（線状）不飽和脂肪族炭化水素基、ならびに $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ 分岐不飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、 $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーは、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ アルキニレンリンカー基を含むことを意図している。アルキニレンリンカーの例として、2～6個の炭素原子を有する部分、例えば、限定されるものではないが、直鎖および分枝エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、およびヘキシニル基が挙げられる。

40

#### 【0216】

「アルケニル」は、上述のアルキルと長さが類似し、上述のアルキルへの置換が可能であるが、少なくとも1つの二重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルケニル」という用語は、直鎖アルケニル基（例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル）、および分岐アルケニル基を含む。

#### 【0217】

ある種の実施形態では、直鎖または分岐アルケニル基はその骨格に6個以下の炭素原子（例えば、直鎖に対して $C_2 \sim C_6$ 、分岐鎖に対して $C_3 \sim C_6$ ）を有する。「 $C_2 \sim C_6$

50



」という用語は、2～6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。「C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>」という用語は、3～6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。

#### 【0218】

「任意に置換されたアルケニル」という用語は、非置換アルケニル、または1つまたは複数の炭化水素骨格の炭素原子上の1つまたは複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルケニルをいう。こうした置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

10

#### 【0219】

「アルキニル」は、上述のアルキルと長さが類似し、上述のアルキルへの置換が可能であるが、少なくとも1つの三重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルキニル」は、直鎖アルキニル基（例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル）、および分岐アルキニル基を含む。ある種の実施形態では、直鎖または分岐アルキニル基はその骨格に6個以下の炭素原子（例えば、直鎖に対してC<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>、分岐鎖に対してC<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>）を有する。「C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>」という用語は、2～6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。「C<sub>3</sub>～C<sub>6</sub>」という用語は、3～6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。本明細書で使用する場合、「C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニレンリンカー」または「C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルキニレンリンカー」は、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>またはC<sub>6</sub>鎖（直鎖または分岐）二価不飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。例えば、C<sub>2</sub>～C<sub>6</sub>アルケニレンリンカーは、C<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>4</sub>、C<sub>5</sub>およびC<sub>6</sub>アルケニレンリンカー基を含むことが意図される。

20

30

#### 【0220】

「任意に置換されたアルキニル」という用語は、非置換アルキニル、または1つまたは複数の炭化水素骨格の炭素原子上の1つまたは複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルキニルをいう。こうした置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

40

#### 【0221】

他の任意に置換された部分（例えば任意に置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール）は、非置換部分、および1つまたは複数の所定

50

の置換基を有する部分の両方を含む。例えば、置換されたヘテロシクロアルキルとして、1つまたは複数のアルキル基で置換されているもの、例えば、2, 2, 6, 6-テトラメチル-ピペリジニルおよび2, 2, 6, 6-テトラメチル-1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニルが挙げられる。

#### 【0222】

「アリール」は、1つまたは複数の芳香環を有するが、環構造に任意のヘテロ原子を有さない「結合された」環系、または多環系を含む、芳香族性を有する基を含む。例として、フェニル、ナフタレニルなどが挙げられる。

#### 【0223】

「ヘテロアリール」基は、環構造に1～4個のヘテロ原子を有すること以外は上記で定義したようなアリール基であり、「複素環アリール」または「複素芳香族化合物」ということもある。本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される1つまたは複数のヘテロ原子、例えば1個もしくは1～2個もしくは1～3個もしくは1～4個もしくは1～5個もしくは1～6個のヘテロ原子、または、例えば1個、2個、3個、4個、5個もしくは6個のヘテロ原子とからなる安定な5員、6員もしくは7員単環式または7員、8員、9員、10員、11員もしくは12員二環式芳香族複素環式環を含むことを意図している。窒素原子は置換されていても、あるいは置換されていなくてもよい（すなわち、N、あるいは、RがHまたは定義された他の置換基であるNR）。窒素ヘテロ原子および硫黄ヘテロ原子は、任意に酸化されていてもよい（すなわち、NOおよびS(O)<sub>p</sub>、式中、p = 1または2）。芳香族複素環のS原子およびO原子の総数は、1以下である点に留意されたい。

#### 【0224】

ヘテロアリール基の例として、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンおよび同種のものが挙げられる。

#### 【0225】

さらに、「アリール」および「ヘテロアリール」という用語は、多環式、例えば、三環式、二環式アリール基およびヘテロアリール基、例えば、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、ナフトリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンを含む。

#### 【0226】

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール環は、1つまたは複数の環位置（例えば、環形成炭素またはNなどのヘテロ原子）において上記のような置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アラキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィネート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分で置換されていてもよい。アリールおよびヘテロアリール基はさらに、多環式系（例えば、テトラリン、メチレンジオキシフェニル、例えばベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル）を形成するように、芳香

10

20

30

40

50

族でない脂環式環または複素環式環と縮合していても、あるいは架橋していてもよい。

#### 【0227】

本明細書で使用する場合、「炭素環(carbocycle)」または「炭素環(carbocyclic ring)」は、そのいずれもが飽和でも、不飽和でも、あるいは芳香族でもよい、特定の数の炭素を有する任意の安定な単環式、二環式または三環式環を含むことを意図している。炭素環は、シクロアルキルおよびアリールを含む。例えば、C<sub>3</sub>~C<sub>14</sub>炭素環は、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個または14個の炭素原子を有する単環式、二環式または三環式環を含むことを意図している。炭素環の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘブテニル、シクロヘブチル、シクロヘブテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチルおよびテトラヒドロナフチルがあるが、これに限定されるものではない。炭素環の定義には、架橋環も含まれ、例えば、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、および[4.4.0]ビシクロデカンおよび[2.2.2]ビシクロオクタンがある。架橋環は、1個または複数個の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を連結すると生じる。いくつかの実施形態では、架橋環は、1個または2個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換する点に注意されたい。環が架橋されると、当該環について記載された置換基も架橋上に存在してもよい。さらに縮合環(例えば、ナフチル、テトラヒドロナフチル)およびスピロ環も含まれる。

#### 【0228】

本明細書で使用する場合、「複素環」または「複素環基」には、少なくとも1つの環ヘテロ原子(例えば、N、OおよびSから選択される1-4ヘテロ原子)を含む任意の環状構造(飽和、不飽和または芳香族)が含まれる。複素環にはヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリールが含まれる。複素環の例として、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロチオフェン、ピペリジン、ピペラジン、オキセタン、ピラン、テトラヒドロピラン、アゼチジンおよびテトラヒドロフランが挙げられるが、これに限定されるものではない。

#### 【0229】

複素環式基の例として、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル(例えば、ベンゾ[d][1, 3]ジオキソール-5-イル)、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾール5(4H)-オン、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシンドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、

テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,2,5-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリルおよびキサンテニルがあるが、これに限定されるものではない。

#### 【0230】

「置換された」という用語は、本明細書で使用する場合、指定された原子上の任意の1つまたは複数の水素原子が、表記された基から選択された基で置き換えられていることを意味する。ただし、指定された原子の通常の原子価を超えず、かつ置換の結果、安定な化合物が得られるものとする。置換基がオキソまたはケト（すなわち、 $=O$ ）である場合、原子上の2個の水素原子が置き換えられる。ケト置換基は芳香族部分には存在しない。環二重結合は、本明細書で使用する場合、隣接する2つの環原子間に形成される二重結合（例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ または $N=N$ ）である。「安定な化合物」および「安定な構造」とは、ある化合物が、反応混合物から有用な程度の純度に単離されること、および有効な治療薬として製剤化することに耐えるのに十分に強いことを示すことを意図する。

10

#### 【0231】

置換基との結合が、環内の2つの原子を連結する結合を横切るように示される場合、そうした置換基は、環内のどの原子に結合してもよい。ある置換基について、そうした置換基が所定の式の化合物の残部に結合している原子を示さずに記載される場合、そうした置換基は当該式のどの原子を介して結合してもよい。置換基および/または可変基の組み合わせも許容されるが、そうした組み合わせの結果、安定な化合物が得られる場合に限られる。

20

#### 【0232】

任意の可変基（例えば、 $R^4$ ）が、ある化合物の任意の構成要素または式に2回以上存在する場合、その各存在時の定義は、その他のすべての存在時の定義と無関係である。したがって、例えば、基が0~2個の $R^4$ 部分で置換されていることが示されている場合、この基は、最大2個の $R^4$ 部分（例えば、0個、1個、または2個の $R^4$ 部分）で任意に置換されてもよく、2個以上の $R^4$ 部分が存在する場合、各存在時の $R^4$ は、 $R^4$ の任意の他の存在時の $R^4$ の定義から独立に選択される。さらに、置換基および/または可変基の組み合わせも許容されるが、そうした組み合わせの結果、安定な化合物が得られる場合に限られる。

30

#### 【0233】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、 $-OH$ または $-O^-$ を有する基を含む。

#### 【0234】

本明細書で使用する場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードをいう。「過ハロゲン化」という用語は一般に、ある部分においてすべての水素原子がハロゲン原子で置き換えられていることをいう。「ハロアルキル」または「ハロアルコキシル」という用語は、1つまたは複数のハロゲン原子で置換されたアルキルまたはアルコキシルをいう。

40

#### 【0235】

「カルボニル」という用語は、酸素原子に二重結合で連結された炭素を含む化合物および部分を含む。カルボニルを含む部分の例として、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、エステル、無水物などがあるが、これに限定されるものではない。

#### 【0236】

「カルボキシル」という用語は、 $-COOH$ またはその $C_1 \sim C_6$ アルキルエステルをいう。

#### 【0237】

「アシル」は、アシルラジカル（ $R-C(O)-$ ）またはカルボニル基を含む部分を含

50

む。「置換アシル」は、1つまたは複数の水素原子が、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分で置き換えられているアシル基を含む。

10

## 【0238】

「アロイル」は、カルボニル基に結合したアリールまたは芳香族複素環部分を有する部分を含む。アロイル基の例として、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシなどが挙げられる。

## 【0239】

「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」および「チオアルコキシアルキル」は、1つまたは複数の炭化水素骨格の炭素原子が酸素原子、窒素原子または硫黄原子で置き換えられている上記のようなアルキル基を含む。

20

## 【0240】

「アルコキシ」または「アルコキシル」という用語は、酸素原子に共有結合した置換および非置換アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基を含む。アルコキシ基またはアルコキシルラジカルの例として、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基およびペントキシ基があるが、これに限定されるものではない。置換アルコキシ基の例として、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。アルコキシ基は、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分または芳香族複素環部分などの基で置換されていてもよい。ハロゲン置換アルコキシ基の例として、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシおよびトリクロロメトキシがあるが、これに限定されるものではない。

30

40

## 【0241】

「エーテル」または「アルコキシ」という用語は、2個の炭素原子またはヘテロ原子に結合した酸素を含む化合物または部分を含む。例えば、この用語は、アルキル基に共有結合している酸素原子に共有結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基をいう「アルコキシアルキル」を含む。

## 【0242】

「エステル」という用語は、カルボニル基の炭素に結合している酸素原子に結合した炭素またはヘテロ原子を含む化合物または部分を含む。「エステル」という用語は、アルコキシカルボキシ基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボ

50

ニル、プトキシカルボニル、ペントキシカルボニルなどを含む。

【 0 2 4 3 】

「チオアルキル」という用語は、硫黄原子と連結したアルキル基を含む化合物または部分を含む。チオアルキル基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、カルボキシ酸、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくは芳香族複素環部分などの基で置換されていてもよい。

10

【 0 2 4 4 】

「チオカルボニル」または「チオカルボキシ」という用語は、硫黄原子に二重結合で連結された炭素を含む化合物および部分を含む。

【 0 2 4 5 】

「チオエーテル」という用語は、2個の炭素原子またはヘテロ原子に結合した硫黄原子を含む部分を含む。チオエーテルの例として、アルクチオアルキル、アルクチオアルケニルおよびアルクチオアルキニルがあるが、これに限定されるものではない。「アルクチオアルキル」という用語は、アルキル基に結合している硫黄原子に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を有する部分を含む。同様に、「アルクチオアルケニル」という用語は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基が、アルケニル基に共有結合している硫黄原子に結合している部分をいう。アルクチオアルキニルは、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基が、アルキニル基に共有結合している硫黄原子に結合している部分をいう。

20

【 0 2 4 6 】

本明細書で使用する場合、「アミン」または「アミノ」は、 $\text{NH}_2$ をいう。「アルキルアミノ」は、 $-\text{NH}_2$ の窒素が少なくとも1つのアルキル基に結合している化合物の基を含む。アルキルアミノ基の例として、ベンジルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、フェネチルアミノなどが挙げられる。「ジアルキルアミノ」は、 $-\text{NH}_2$ の窒素が2つのアルキル基に結合している基を含む。ジアルキルアミノ基の例として、ジメチルアミノおよびジエチルアミノがあるが、これに限定されるものではない。「アリールアミノ」および「ジアリールアミノ」はそれぞれ、窒素が少なくとも1つまたは2つのアリール基に結合している基を含む。「アミノアリール」および「アミノアリールオキシ」は、アミノで置換されたアリールおよびアリールオキシをいう。「アルキルアリールアミノ」、「アルキルアミノアリール」または「アリールアミノアルキル」は、少なくとも1つのアルキル基および少なくとも1つのアリール基に結合しているアミノ基をいう。「アルカミノアルキル」は、アルキル基にも結合している窒素原子に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基をいう。「アシルアミノ」は、窒素がアシル基に結合している基を含む。アシルアミノの例として、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、カルバモイル基およびウレイド基があるが、これに限定されるものではない。

30

40

【 0 2 4 7 】

「アミド」または「アミノカルボキシ」という用語は、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合している窒素原子を含む化合物または部分を含む。この用語は、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合しているアミノ基に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を含む「アルカミノカルボキシ」基を含む。この用語はさらに、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合しているアミノ基に結合した

50

アリール部分またはヘテロアリール部分を含む「アリールアミノカルボキシ」基を含む。「アルキルアミノカルボキシ」、「アルケニルアミノカルボキシ」、「アルキニルアミノカルボキシ」および「アリールアミノカルボキシ」という用語はそれぞれ、アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分およびアリール部分が窒素原子に結合し、その窒素原子がカルボニル基の炭素に結合している部分を含む。アミドは、直鎖アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環などの置換基で置換されていてよい。アミド基上の置換基はさらに置換されていてよい。

#### 【0248】

窒素を含む本開示の化合物は、他の本発明の化合物を得るため、酸化剤（例えば、3-クロロペルオキシ安息香酸（mCPBA）および/または過酸化水素）を用いた処理によりN-オキシドに変換してもよい。したがって、図示し特許請求の範囲に記載されているすべての窒素含有化合物は、原子価および構造が許容される場合、図示した化合物およびそのN-オキシド誘導体（N-Oまたは $N^+-O^-$ と表記することがある）の両方を含むものと見なされる。さらに、他の例では、本開示の化合物中の窒素は、N-ヒドロキシ化合物またはN-アルコキシ化合物に変換してもよい。例えば、N-ヒドロキシ化合物は、酸化剤、例えばm-CPBAによる親アミンの酸化により調製することができる。図示し特許請求の範囲に記載されているすべての窒素含有化合物はさらに、原子価および構造が許容される場合、図示した化合物とそのN-ヒドロキシ（すなわち、N-OH）誘導体およびN-アルコキシ（すなわち、N-OR（式中、Rは置換もしくは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、3～14員炭素環または3～14員複素環である））誘導体との両方を包含する。

#### 【0249】

本明細書において、化合物の構造式は、便宜上、場合によっては特定の異性体を表すが、本開示は、幾何異性体、不斉炭素をベースとした光学異性体、立体異性体、互変異性体などのすべての異性体を含み、すべての異性体が、同じ活性レベルを有し得るわけではないことが理解される。さらに、結晶多形が、式によって表される化合物について存在し得る。任意の結晶形態、結晶形態混合物、またはその無水物もしくは水和物が、本開示の範囲に含まれることが留意される。

#### 【0250】

「異性」は、化合物が同一の分子式を有するものの、その原子の結合順序またはその原子の空間配置が異なることを意味する。原子の空間配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれ、光学異性体と呼ばれることもある。逆のキラリティーの各エナンチオマー型を等量含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

#### 【0251】

同一でない4つの置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。

#### 【0252】

「キラル異性体」は、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして存在しても、あるいは「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物として存在してもよい。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置（RまたはS）により特徴付けてもよい。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間配置をいう。検討対象のキラル中心に結合した置換基は、Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelogに従いランク付けされる。（Cahn et al., Angew. Chem. Intern. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116）。

## 【0253】

「幾何異性体」は、存在する原因が二重結合またはシクロアルキルリンカー（例えば、1,3-シルコブチル）の周りの回転障壁であるジアステレオマーを意味する。これら配置は、接頭辞シスおよびトランス、またはカーン-インゴルド-プレローグ順位則に従い各基が分子の二重結合に関して同じ側または反対側にあることを示すZおよびEにより、その名称により区別される。

## 【0254】

本開示の化合物は、異なるキラル異性体または幾何異性体として図示し得ることが理解されよう。さらに、化合物がキラル異性体型または幾何異性体型を有する場合、すべての異性体型が本開示の範囲に含まれることを意図しており、化合物の名称は任意の異性体型を除外するものではないことも理解されるべきであり、すべての異性体が、同じ活性レベルを有し得るわけではないことが理解される。

10

## 【0255】

さらに、こうした構造および本開示で考察された他の化合物は、そのすべてのアトロピック(atropic)異性体を含み、すべてのアトロピック異性体が、同じ活性レベルを有し得るわけではないことが理解される。「アトロピック(atropic)異性体」は、2つの異性体の原子が空間で異なって配置されている立体異性体の1種である。アトロピック(atropic)異性体が存在する原因は、中心結合の周りの大きな基の回転障壁により引き起こされる回転の束縛である。こうしたアトロピック(atropic)異性体は典型的には混合物として存在するが、クロマトグラフィー技術の最近の進歩の結果、特定の場合、2つのアトロピック(atropic)異性体の混合物を分離することが可能になっている。

20

## 【0256】

「互変異性体」は、2つ以上の構造異性体が平衡状態で存在し、ある異性体型から別の異性体型に容易に変換される、それらの構造異性体の1つである。この変換の結果、水素原子が、隣接する共役二重結合の変化を伴って形式的に移動する。互変異性体は、溶液中で互変異性体のセットの混合物として存在する。互変異性が可能である溶液においては、互変異性体の化学平衡に達する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒およびpHを含むいくつかの要因によって異なる。互変異性化によって相互変換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

30

## 【0257】

考えられる様々なタイプの互変異性のうち、2つが一般に観察される。ケト-エノール互変異性では、電子および水素原子の同時移動が起こる。環鎖互変異性は、糖鎖分子のアルデヒド基(-CHO)が同じ分子のヒドロキシ基(-OH)の1つと反応して、分子にグルコースに見られるような環式(環状)形態が生じた結果として起こる。

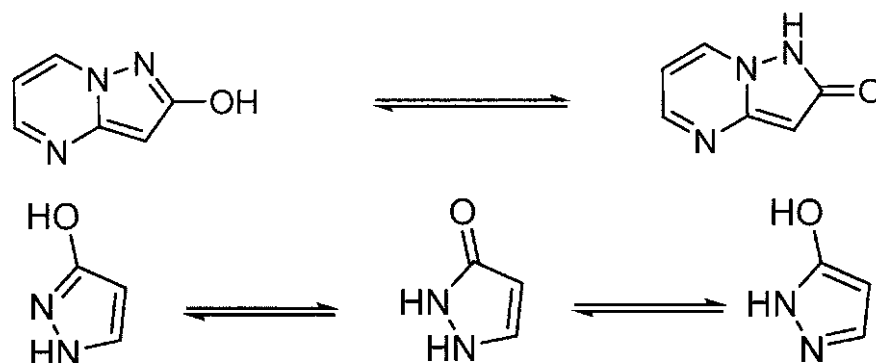
## 【0258】

一般的な互変異性のペアとして、ケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、複素環における(例えば、グアニン、チミンおよびシトシンなどの核酸塩基における)アミド-イミド酸互変異性、イミン-エナミンおよびエナミン-エナミンがある。ラクタム-ラクチム互変異性の例は、以下に示されるとおりである。

40



## 【化 8 2】



10

## 【0259】

本開示の化合物は異なる互変異性体として図示され得ることが理解されるべきである。さらに、化合物が互変異性型を有する場合、すべての互変異性型が本開示の範囲に含まれることを意図しており、化合物の名称は任意の互変異性体型を除外するものではないことも理解されるべきである。特定の互変異性体が、他のものより高い活性レベルを有し得ることが理解されよう。

## 【0260】

「結晶多形」、「多形」または「結晶形態」という用語は、化合物（またはその塩もしくは溶媒和物）が、すべて同じ元素組成を有する異なる結晶充填配置（crystal packing arrangement）で結晶化することができる結晶構造を意味する。異なる結晶形態は、通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性および溶解度を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、貯蔵温度、および他の要因が、ある結晶形態を優位にさせ得る。化合物の結晶多形は、異なる条件下での結晶化によって調製され得る。

20

## 【0261】

本明細書に記載のいずれかの式の化合物は、化合物自体、ならびに該当する場合、それらの塩、およびそれらの溶媒和物を含む。塩は、例えば、アニオンと、置換されたベンゼン化合物上の正に荷電した基（例えば、アミノ）との間で形成させることができる。好適なアニオンとして、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、重硫酸イオン、スルファミン酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、クエン酸イオン、メタンスルホン酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、グルタミン酸イオン、グルクロン酸イオン、グルタル酸イオン、リンゴ酸イオン、マレイン酸イオン、コハク酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、トシル酸イオン、サリチル酸イオン、乳酸イオン、ナフタレンスルホン酸イオンおよび酢酸イオン（例えば、トリフルオロ酢酸イオン）が挙げられる。「薬学的に許容されるアニオン」という用語は、薬学的に許容される塩を形成するのに好適なアニオンをいう。同様に、塩はまた、カチオンと、置換されたベンゼン化合物上の負に荷電した基（例えば、カルボン酸イオン）との間で形成させることもできる。好適なカチオンとして、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。置換されたベンゼン化合物として、第四級窒素原子を含むその塩も含まれる。

30

40

## 【0262】

加えて、本開示の化合物、例えば、化合物の塩は、水和もしくは非水和（無水）形態で存在しても、あるいは他の溶媒分子との溶媒和物として存在してもよい。水和物の非限定的な例として、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例として、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

## 【0263】

「溶媒和物」は、化学量論量あるいは非化学量論量の溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。一部の化合物は、結晶性固体状態で一定のモル比の溶媒分子を捕捉する傾向があり、

50

したがって溶媒和物を形成する。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコールである。水和物は1つの物質分子と1つまたは複数の水分子の組み合わせにより形成され、水はその分子状態を $H_2O$ として維持する。

【0264】

本明細書で使用する場合、「アナログ」という用語は、別の化学化合物と構造的に類似しているが、組成がやや異なる（異なる元素の原子による1つの原子の置き換え、または特定の官能基の存在、または別の官能基による1つの官能基の置き換えのように）化学化合物をいう。したがって、アナログは、参照化合物と機能および外観が類似または同様であるが、構造または起源が類似または同様でない化合物である。

10

【0265】

本明細書で定義した、「誘導体」という用語は、共通のコア構造を有するが、本明細書に記載するような様々な基で置換されている化合物をいう。例えば、式(I)で表される化合物はすべて、置換された融合二環式または三環式複素環化合物であり、共通のコアとして式(I)を有する。

【0266】

「生物学的等価体」という用語は、ある原子または原子団と、別の概ね類似した原子または原子団との交換により生じる化合物をいう。生物学的等価性置換の目的は、親化合物に類似した生物学的特性を有する新しい化合物を作ることにある。生物学的等価性置換は、物理化学をベースにしても、あるいは位相幾何学をベースにしてもよい。カルボン酸の生物学的等価体の例として、アシルスルホンイミド、テトラゾール、スルホネートおよびホスホネートがあるが、これに限定されるものではない。例えば、Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996を参照されたい。

20

【0267】

本開示は、本化合物に生じる原子の同位体をすべて含むことを意図している。同位体は、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例として、限定するものではないが、水素の同位体としてトリチウムおよびジウテリウムがあり、炭素の同位体として $C-13$ および $C-14$ がある。

【0268】

本開示は、本明細書に記載の式のいずれかの化合物の合成のための方法を提供する。本開示は、以下のスキームならびに実施例に示されるものにしたがう、本開示の様々な開示される化合物の合成のための詳細な方法も提供する。

30

【0269】

本明細書全体を通して、組成物は、特定の成分を有する(having)、含む(including)、または含む(comprising)と記載されている場合、組成物はまた、記載されている成分から本質的になる、またはそれからなることが考えられる。同様に、方法またはプロセスが、特定のプロセス工程を有する(having)、含む(including)、または含む(comprising)と記載されている場合、プロセスはまた、記載されているプロセス工程から本質的になる、またはそれからなる。さらに、本発明が動作可能なままである限り、工程の順序またはいくつかの動作を行う順序は重要でないことが理解されるべきである。さらに、2つ以上の工程または動作を同時に行うことができる。

40

【0270】

本開示の合成方法は、幅広い官能基を許容し得るため、様々な置換された出発材料が使用され得る。この方法は、一般に、全プロセスの最後にまたは終わり近くに所望の最終化合物を提供するが、場合によっては、化合物をその薬学的に許容される塩にさらに転化することが望ましいことがある。

【0271】

本開示の化合物は、当業者に公知であるか、または本明細書の教示を考慮して当業者に明らかであろう標準的な合成方法および手順を用いることによって、市販の出発材料、文

50

献において公知の化合物を用いて、または容易に調製される中間体から、様々な方法で調製され得る。有機分子の調製ならびに官能基の変換および操作のための標準的な合成方法および手順は、関連する科学文献からまたは当該技術分野における標準的なテキストから得ることができる。いずれか1つまたはいくつかの出典に限定されないが、参照により本明細書に援用する Smith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanism, and Structure, 5<sup>th</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); および L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995) などの古典的なテキストが、当業者に公知の有機合成の広く認められている有用な参照テキストである。合成方法の以下の説明は、本開示の化合物の調製のための一般的な手順を、限定せずに例示するように設計されている。

#### 【0272】

本開示の化合物は、当業者に周知の様々な方法によって好都合に調製され得る。本明細書に記載の式のいずれかを有する本開示の化合物は、市販の出発材料または文献の手順を用いて調製され得る出発材料から、以下のスキーム1～5に示される手順にしたがって調製され得る。特に規定されない限り、スキーム1～5中の特定の变数 ( $R^1$  および  $R^8$  など) は、本明細書に記載の任意の式において定義されるとおりである。

#### 【0273】

当業者は、本明細書に記載の反応順序および合成スキームの間、保護基の導入および除去などのいくつかの工程の順序が変更されてもよいことに気付くであろう。

#### 【0274】

当業者は、いくつかの基が、保護基の使用による反応条件からの保護を必要とし得ることを認識するであろう。保護基はまた、分子中の同様の官能基を区別するのに使用され得る。保護基のリストならびにこれらの基を導入および除去する方法は、Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, John Wiley & Sons: New York, 1999に見出され得る。

#### 【0275】

好ましい保護基として、以下のものが挙げられるが、これに限定されるものではない。  
 ヒドロキシル部分の場合: TBS、ベンジル、THP、Ac;  
 カルボン酸の場合: ベンジルエステル、メチルエステル、エチルエステル、アリルエステル;

アミンの場合: Cbz、BOC、DMB;

ジオールの場合: Ac ( $\times 2$ ) TBS ( $\times 2$ )、または一緒になる場合、アセトニド;

チオールの場合: Ac;

ベンズイミダゾールの場合: SEM、ベンジル、PMB、DMB;

アルデヒドの場合: ジ-アルキルアセタール、例えば、ジメトキシアセタールまたはジエチルアセチル。

#### 【0276】

本明細書に記載の反応スキームにおいて、複数の立体異性体が生成され得る。特定の立体異性体が生じていない場合、反応から生成され得る考えられるすべての立体異性体を意味することが理解される。当業者は、反応が、ある異性体を優先的に得るように最適化

され得、または新しいスキームが、単一の異性体を生成するように考案され得ることを認識するであろう。混合物が生成される場合、分取薄層クロマトグラフィー、分取HPLC、分取キラルHPLC、または分取SFCなどの技術が、異性体を分離するのに使用され得る。

# 【0277】

以下の略語が、本明細書全体を通して使用され、以下に定義される。

ACN：アセトニトリル

Ac：アセチル

AcOH：酢酸

AlCl<sub>3</sub>：塩化アルミニウム

10

BINAP：(2, 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル)

t-BuOK：カリウム t - ブトキシド

tBuONaまたはt-BuONa：ナトリウム t - ブトキシド

br：ブロード

Boc：tert - ブトキシカルボニル

Cbz：ベンジルオキシカルボニル

CDCl<sub>3</sub>CHCl<sub>3</sub>：クロロホルム

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>：ジクロロメタン

CH<sub>3</sub>CN：アセトニトリル

CSO<sub>3</sub>：炭酸セシウム

20

CH<sub>3</sub>NO<sub>3</sub>：ニトロメタン

d：二重項

dd：二重項の二重項

dq：四重項の二重項

DCE：1, 2ジクロロエタン

DCM：ジクロロメタン

：熱

：化学シフト

DEA：N, N - ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニッヒ塩基)

DMB：2, 4ジメトキシベンジル

30

DMF：N, N - ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

DMSO - d<sub>6</sub>：重水素化ジメチルスルホキシド

EAまたはEtOAc：酢酸エチル

ES：エレクトロスプレー

Et<sub>3</sub>N：トリエチルアミン

equiv：当量

g：グラム

h：時間

H<sub>2</sub>O：水

40

HCl：塩化水素または塩酸

HPLC：高速液体クロマトグラフィー

Hz：ヘルツ

IPA：イソプロピルアルコール

i-PrOH：イソプロピルアルコール

J：NMR結合定数

K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>：炭酸カリウム

HI：ヨウ化カリウム

KCN：シアン化カリウム

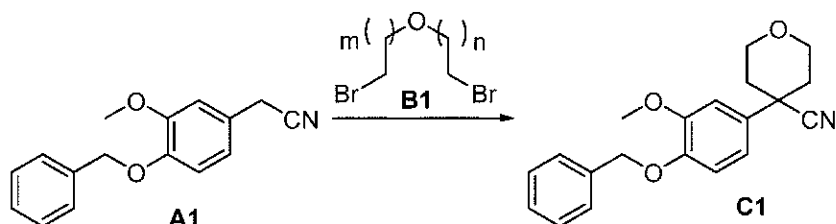
LCMSまたはLC - MS：液体クロマトグラフィー質量スペクトル

50

M : モル濃度	
m : 多重項	
mg : ミリグラム	
MHz : メガヘルツ	
mL : ミリリットル	
mm : ミリメートル	
mmol : ミリモル	
mol : モル	
[ M + 1 ] : 分子イオン + 1 つの質量単位	
m / z : 質量 / 電荷比	10
m - CPBA : メタ - クロロ過安息香酸	
MeCN : アセトニトリル	
MeOH : メタノール	
MeI : ヨウ化メチル	
min : 分	
μm : ミクロン	
MsCl : 塩化メシル	
MW : マイクロ波照射	
N : 直鎖	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> : 硫酸ナトリウム	20
NH <sub>3</sub> : アンモニア	
NaBH(AcO) <sub>3</sub> : ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド	
NaI : ヨウ化ナトリウム	
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> : 硫酸ナトリウム	
NH <sub>4</sub> Cl : 塩化アンモニウム	
NH <sub>4</sub> HCO <sub>3</sub> : 炭酸水素アンモニウム	
nm : ナノメートル	
NMP : N - メチルピロリジノン	
NMR : 核磁気共鳴	
Pd(OAc) <sub>2</sub> : 酢酸パラジウム ( II )	30
Pd / C : パラジウム炭素	
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> : トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 )	
PMB : パラメトキシベンジル	
ppm : 百万分率	
POCl <sub>3</sub> : 塩化ホスホリル	
分取 HPLC : 分取高速液体クロマトグラフィー	
PTSA : パラ - トルエンスルホン酸	
p - TSOH : パラ - トルエンスルホン酸	
RT : 保持時間	
rt : 室温	40
s : 一重項	
t : 三重項	
t - BuXPhos : 2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2 ' , 4 ' , 6 ' - トリイソプロピルピフェニル	
TEA : トリエチルアミン	
TFA : トリフルオロ酢酸	
TfO : トリフレート	
THP : テトラヒドロピラン	
TSOH : トス酸	
UV : 紫外線	50

【 0 2 7 8 】

【 化 8 3 】

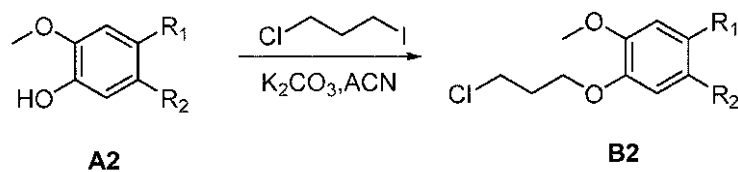
スキーム1

10

スキーム1は、一般的な経路にしたがう、4 - ( 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ) スピロキシ - 4 - カルボニトリル中間体 C 1 の合成を示す。1 - ブロモ - 2 - ( 2 - ブロモエトキシ ) エタンまたは類似の試薬を、有機溶媒（例えば、DMF）中でベンゾニトリル A 1 および塩基（例えば、NaH）と組み合わせる。得られたスピロテトラヒドロピランまたは関連類似体 C 1 は、ニトロ化、ニトロ還元、および分子内環化などのさらなる生成に使用することができる。

【 0 2 7 9 】

【 化 8 4 】

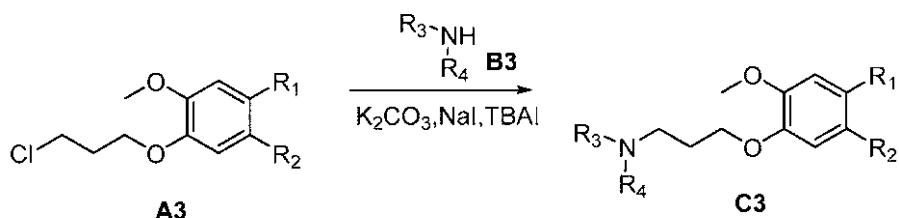
スキーム2

20

スキーム2は、一般的な経路にしたがう、2 - メトキシフェノール誘導体 A 2 のアルキル化を示す。1 - クロロ - 1 - ヨードプロパンを、有機溶媒（例えば、ACN）中でフェノール反応物 A 2 と加熱下で組み合わせて、1 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 2 - メトキシベンゼン誘導体 B 2 を得る。

【 0 2 8 0 】

【 化 8 5 】

スキーム3

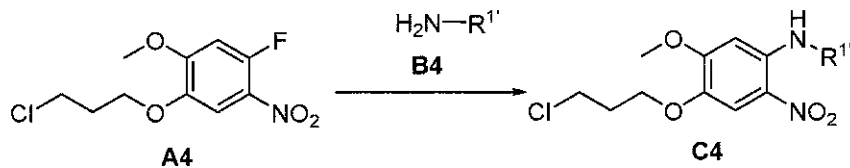
40

スキーム3は、一般的な経路にしたがう、塩基性アミンの脂肪族ハロゲン化物への反応を示す。1 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 2 - メトキシベンゼン誘導体 A 3 を、NaI および TBAI の存在下、有機溶媒（例えば、ACN）中でアミン（例えば、ピロリジン）および塩基（例えば、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>）と組み合わせて変換を促進し、1 - ( 3 - ( 2 - メトキシフェノキシ ) プロピル ) ピロリジン誘導体 C 3 または関連化合物を得る。

【 0 2 8 1 】

50

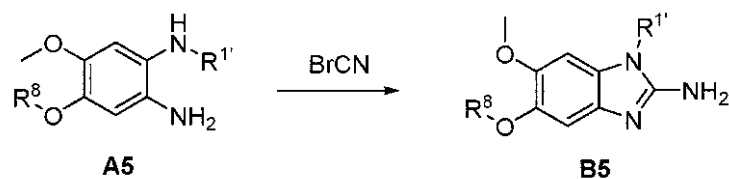
【化 8 6】

スキーム 4

スキーム 4 は、一般的な経路にしたがう、フッ化アリール誘導体 A 4 が置換アミンと反応する  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$  化学を示す。フッ化アリール A 4 を、還流加熱下、有機溶媒（例えば、 $\text{ACN}$ ）中で塩基性アミン（例えば、メチルアミン）および塩基（例えば、 $\text{K}_2\text{CO}_3$ ）と組み合わせてアニリン誘導体 C 4 を得る。

【 0 2 8 2】

【化 8 7】

スキーム 5

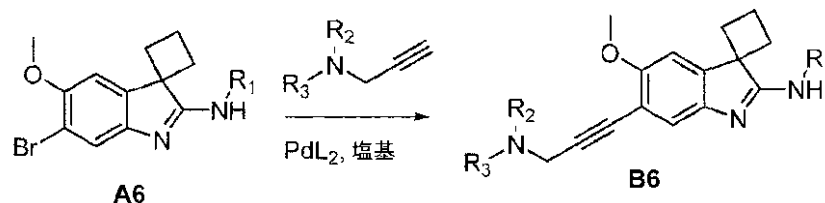
スキーム 5 は、一般的な経路にしたがう、ジアミノアリール化合物のアミノベンズイミダゾールへの閉環を示す。ジアミノベンゼン誘導体 A 5 を、穏やかに加熱しながら有機溶媒（例えば、 $\text{ACN} / \text{H}_2\text{O}$ ）中で臭化シアンで処理して、B 5 型の環化アミノベンズイミダゾールを得る。

【 0 2 8 3】

当業者は、上記のスキームにおいて、多くの工程の順序が入れ替え可能であることを認識するであろう。

【 0 2 8 4】

【化 8 8】

スキーム 6

スキーム 6 は、一般的な経路にしたがう、アセチレン部分のハロゲン化芳香族への付加を示す。臭化アリール A 6 を、パラジウム触媒および無機塩基の存在下、極性溶媒中で変性プロパルギルアミンで処理して、B 6 型のアリールアセチレン誘導体を得る。

【 0 2 8 5】

本開示の化合物は、KMT1C（リジンメチルトランスフェラーゼ 1 C）としても知られている G9a または EHMT2（真正染色質ヒストンメチルトランスフェラーゼ 2）、またはその変異型のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害するため、本開示の一態様では、本明細書に開示される特定の化合物は、EHMT2 が役割を担う特定の状態、疾患、および障害を処理または予防するための候補である。本開示は、ヒストンまたは他

10

20

30

40

50

のタンパク質のメチル化状態を調節することによってその過程が影響され得る状態および疾患を処置するための方法を提供し、ここで、前記メチル化状態は、E H M T 2の活性によって少なくとも部分的に媒介される。ヒストンのメチル化状態の調節は、ひいては、メチル化によって活性化される標的遺伝子、および/またはメチル化によって抑制される標的遺伝子の発現のレベルに影響し得る。この方法は、このような処置を必要とする被験体に、治療有効量の本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、溶媒和物、もしくは立体異性体を投与することを含む。

【0286】

特に記載しない限り、処置方法のいずれの説明も、このような処置または予防を、本明細書に記載されたまま提供するための化合物の使用、ならびにこのような状態を処置または予防するための薬剤を調製するためのこの化合物の使用を含む。処置は、ヒト、またはげっ歯類および他の疾患モデルを含む非ヒト動物の処置を含む。

10

【0287】

いくつかの態様では、本開示は、ヒストンH3(H3K9)におけるリジン9のジメチル化を触媒するE H M T 2の活性を調節する方法に関する。いくつかの実施形態では、この方法は、それを必要とする被検体のヒストンH3(H3K9)におけるリジン9のジメチル化を触媒するE H M T 2の活性を調節することに関する。いくつかの実施形態では、この方法は、それを必要とする被検体に治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与する工程を含み、この化合物(複数可)は、E H M T 2のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害し、それにより被検体におけるE H M T 2活性を調節する。いくつかの実施形態では、被検体は、E H M T 2に媒介される疾患または障害を有する。いくつかの実施形態では、被検体はE H M T 2に媒介される血液疾患を有する。いくつかの実施形態では、被検体は、刷り込み障害(例えば、E H M T 2に媒介される刷り込み障害)を有する。いくつかの実施形態では、被検体は、E H M T 2に媒介される癌、例えば、変異型E H M T 2を発現する癌を有する。例えば、いくつかの実施形態では、E H M T 2に媒介される癌は、白血病、前立腺癌、肝細胞癌、および肺癌からなる群から選択される。

20

【0288】

例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は、癌を処置するのに使用され得る。例えば、癌は、血液癌である。

【0289】

30

例えば、いくつかの実施形態では、癌は、脳および中枢神経系(CNS)癌、頭頸部癌、腎臓癌、卵巣癌、膵臓癌、白血病、肺癌、リンパ腫、骨髄腫、肉腫、乳癌、および前立腺癌からなる群から選択される。好ましくは、それを必要とする被検体は、脳およびCNS癌、腎臓癌、卵巣癌、膵臓癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、および/または肉腫を有していたか、有しているか、またはそれに罹患しやすい被検体である。例示的な脳および中枢CNS癌としては、髄芽腫、乏突起膠腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、脈絡叢癌、脈絡叢乳頭腫、上衣腫、膠芽細胞腫、髄膜腫、神経膠腫、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、および松果体芽細胞腫が挙げられる。例示的な卵巣癌としては、卵巣明細胞腺癌、卵巣類内膜腺癌、および卵巣漿液性腺癌が挙げられる。例示的な膵臓癌としては、膵管腺癌および膵内分泌腫瘍が挙げられる。例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、軟組織の明細胞肉腫、ユーイング肉腫、消化管間質腫瘍、骨肉腫、横紋筋肉腫、および特定不能(NOS)肉腫が挙げられる。あるいは、本発明の化合物によって処置される癌は、非NHL癌である。

40

【0290】

例えば、いくつかの実施形態では、癌は、急性骨髄性白血病(AML)または慢性リンパ球性白血病(CLL)、髄芽腫、乏突起膠腫、卵巣明細胞腺癌、卵巣類内膜腺癌、卵巣漿液性腺癌、膵管腺癌、膵内分泌腫瘍、悪性ラブドイド腫瘍、星細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、脈絡叢癌、脈絡叢乳頭腫、上衣腫、膠芽細胞腫、髄膜腫、神経膠腫、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、松果体芽細胞腫、癌肉腫、脊索腫、性腺外胚細胞腫瘍、腎外性ラブドイド腫瘍、神経鞘腫、皮膚扁平上皮細胞癌、軟骨肉腫、軟組織の明細胞肉腫、ユーイング肉腫、消化管間質腫瘍、骨肉腫、横紋筋肉腫、および特定不能(NOS)肉腫

50



からなる群から選択される。好ましくは、癌は、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、髄芽腫、卵巣明細胞腺癌、卵巣類内膜腺癌、膵管腺癌、悪性ラブドイド腫瘍、非定型奇形腫様／ラブドイド腫瘍、脈絡叢癌、脈絡叢乳頭腫、膠芽細胞腫、髄膜腫、松果体芽細胞腫、癌肉腫、腎外性ラブドイド腫瘍、神経鞘腫、皮膚扁平上皮細胞癌、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、類上皮肉腫、腎髄様癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫および／またはNOS肉腫である。

【0291】

例えば、いくつかの実施形態では、EHMT2に媒介される障害は血液疾患である。

【0292】

いくつかの実施形態では、刷り込み障害は、ブラダーウィリー症候群（PWS）、一過性新生児糖尿病（TNDM）、シルバーラッセル症候群（SRs）、オールブライト遺伝性骨異栄養症（AHO）、偽性副甲状腺機能亢進症（PHP）、Birk-Barel精神遅滞、ベックウィズ-ヴィーデマン症候群（BWS）、テンプル症候群（UPD（14）mat）、Kagami-Ogata症候群（UPD（14）pat）、エンジェルマン症候群（AS）、思春期早発症、SchAAF-Yang症候群（SHFYNG）、散発性偽性副甲状腺機能亢進症Ib、または第20番染色体母親性ダイソミー症候群（maternal uniparental disomy of chromosome 20 syndrome）（upd（20）mat）である。

【0293】

本開示の化合物は、EHMT2またはその変異型のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害するため、本開示は、ヒストンまたは他のタンパク質のメチル化状態を調節することによってその過程が影響され得る状態および疾患を処置するための方法も提供し、ここで、前記メチル化状態は、EHMT2の活性によって少なくとも部分的に媒介される。本開示の一態様では、本明細書に開示される特定の化合物は、特定の条件、疾患、および障害を処置または予防するための候補である。ヒストンのメチル化状態の調節は、ひいては、メチル化によって活性化される標的遺伝子、および／またはメチル化によって抑制される標的遺伝子の発現のレベルに影響し得る。この方法は、このような処置を必要とする被験体に、治療有効量の本開示の化合物を投与することを含む。

【0294】

本明細書で使用する場合、「被検体」は、「それを必要とする被検体」と同義であり、両方とも、EHMT2に媒介されるタンパク質のメチル化が役割を担う障害を有する被検体、または一般集団と比較してそうした障害を発症するリスクが高い被検体を指す。「被検体」には哺乳動物が含まれる。哺乳動物は、例えば、ヒトまたは適切な非ヒト哺乳動物、例えば、霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、雌ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジまたはブタであってもよい。被検体はまた、鳥類または家禽であってもよい。いくつかの実施形態では、哺乳動物はヒトである。それを必要とする被検体は、癌または前癌性状態を有すると以前に診断または特定されている被験体であり得る。それを必要とする被検体はまた、癌または前癌性状態を有する（例えば、それに罹患している）被験体であり得る。あるいは、それを必要とする被検体は、一般集団と比較してそうした障害を発症するリスクが高い被検体（すなわち、一般集団と比較してそうした障害を発症しやすい被検体）であり得る。それを必要とする被検体は、前癌性状態を有し得る。それを必要とする被検体は、難治性または耐性癌（すなわち、処置に反応しないか、または処置にまだ反応していない癌）を有していてもよい。被検体は、処置の初期に耐性である場合もあり、または処置中に耐性になる場合もある。いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は、直近の療法による寛解後に癌が再発している。いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は、癌処置に有効な既知の療法をすべて受けて無効であった。いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は、少なくとも1つの従来療法を受けた。好ましい実施形態では、被検体は、癌または癌状態を有する。例えば、癌は、白血病、前立腺癌、肝細胞癌、および肺癌である。

【0295】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合、「候補化合物」は、その化合物が、研究者または臨床医が探し求めている細胞、組織、系、動物またはヒトに所望の生物学的または医学的応答を誘発する可能性があるかどうかを判定するために、1つまたは複数のインビトロまたはインビボでの生物学的アッセイで既に試験されたまたはこれから試験される、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形もしくは溶媒和物を指す。候補化合物は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形もしくは溶媒和物である。生物学的または医学的応答は、癌の処置であり得る。生物学的または医学的応答は、細胞増殖性疾患の処置または予防であり得る。生物学的応答または効果は、インビトロでまたは動物モデルにおいて起こる細胞増殖または成長の変化、ならびにインビトロで観察可能な他の生物学的変化も含み得る。インビトロまたはインビボでの生物学的アッセイとしては、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、インビトロ細胞生存率アッセイ、および本明細書に記載のアッセイなどを挙げることができるが、これに限定されるものではない。

10

#### 【0296】

例えば、使用され得るインビトロでの生物学的アッセイは、(1)ヒストン基質(例えば、ヒトヒストンH3残基1~15を表す単離ヒストンサンプルまたは単離ヒストンペプチド)を、組み換えEHMT2酵素と混合する工程と；(2)本開示の化合物を、この混合物に加える工程と；(3)非放射性および<sup>3</sup>H-標識S-アデノシルメチオニン(SAM)を加えて、反応を開始させる工程と；(4)過剰な量の非放射性SAMを加えて、反応を停止させる工程と；(4)組み込まれていない遊離<sup>3</sup>H-SAMを洗い落とす工程と；(5)当該技術分野において公知の任意の方法によって(例えば、PerkinElmer TopCountプレートリーダーによって)<sup>3</sup>H-標識ヒストン基質の量を検出する工程とを含む。

20

#### 【0297】

例えば、使用され得るインビトロでの試験は、(1)癌細胞(例えば、乳癌細胞)を、本開示の化合物で処理する工程と；(2)一定期間にわたって細胞をインキュベートする工程と；(3)細胞を固定する工程と；(4)細胞を、ジメチル化ヒストン基質に結合する一次抗体で処理する工程と；(5)細胞を、二次抗体(例えば、赤外色素にコンジュゲートされる抗体)で処理する工程と；(6)当該技術分野において公知の任意の方法によって(例えば、Licor Odyssey Infrared Scannerによって)結合抗体の量を検出する工程とを含む。

30

#### 【0298】

本明細書で使用する場合、「処置すること(treating)」または「処置する(treat)」は、疾患、状態もしくは障害に対応することを目的とする患者の管理およびケアを指し、かつ疾患、状態もしくは障害の症状または合併症を緩和するため、または疾患、状態もしくは障害を根絶するための本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形もしくは溶媒和物の投与を含む。「処置する」という用語は、インビトロまたは動物モデルにおける細胞の処理も含み得る。

#### 【0299】

本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形もしくは溶媒和物は、関連する疾患、状態もしくは障害を予防するために使用することができ、または使用してもよく、またはこのような目的のための好適な候補を特定するために使用することができ、または使用してもよい。本明細書で使用する場合、「予防すること(preventing)」、「予防する(prevent)」、または「から保護すること(protecting against)」は、このような疾患、状態もしくは障害の症状または合併症の発症を低減または根絶することを指す。

40

#### 【0300】

当業者は、本明細書で考察した公知の技術または等価な技術の詳細な説明に関する一般的な参考テキストを参照してもよい。こうしたテキストとして、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology

50

, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3<sup>rd</sup> edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18<sup>th</sup> edition (1990) が挙げられる。さらにこれらのテキストは、本開示の態様の製造または使用の際に参照してもよいことは、言うまでもない。

10

#### 【0301】

本明細書で使用する場合、「併用療法」または「共同療法」は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形もしくは溶媒和物、およびこれらの治療剤の共同作用からの有益な効果を与えることを意図された特定の処置計画の一環としての少なくとも第2の薬剤の投与を含む。組合せの有益な効果として、治療剤の組合せから生じる薬物動態学的または薬力学的共同作用が含まれるが、これに限定されるものではない。

#### 【0302】

本開示は、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤またはキャリアと組み合わせられた、本明細書に記載の式のいずれかの化合物を含む医薬組成物も提供する。

20

#### 【0303】

「医薬組成物」は、本開示の化合物を、被験体への投与に好適な形態で含む製剤である。いくつかの実施形態では、医薬組成物はバルクまたは単位剤形である。単位剤形は、例えば、カプセル、IVバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器の単一ポンプまたはバイアルなど種々の形態のいずれかである。単位用量の組成物における活性成分（例えば、開示された化合物またはその塩、水和物、溶媒和物または異性体の製剤）の量は有効量であり、関連する個々の処置に応じて変化する。当業者であれば、患者の年齢および状態によって投薬量を日常的に変える必要があることもあることを理解するであろう。投薬量はまた投与経路によって異なる。経口、経肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、口腔内、舌下、胸膜内、髄腔内、鼻腔内および同種のものなど種々の経路を意図している。本開示の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形として、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチ剤および吸入薬が挙げられる。いくつかの実施形態では、活性化合物は、滅菌条件下で薬学的に許容されるキャリアと、必要とされる任意の防腐剤、バッファーまたは噴霧剤と混合される。

30

#### 【0304】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」という語句とは、化合物、アニオン、カチオン、材料、組成物、キャリアおよび/または剤形が、適切な医学的判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を回避しつつ、合理的なベネフィット/リスク比に見合っ

40

#### 【0305】

「薬学的に許容される賦形剤」は、医薬組成物の調製に有用であり、かつ一般に安全で無毒性であり、生物学的にもあるいは他の点でも望ましい賦形剤を意味し、動物用途の他、ヒトの医薬用途に許容可能な賦形剤を含む。本明細書および特許請求の範囲に使用される「薬学的に許容される賦形剤」は、そうした賦形剤の1種および2種以上の両方を含む。

#### 【0306】

本開示の医薬組成物は、その目的の投与経路に適合するように製剤化される。投与経路の例として、非経口投与、例えば、静脈内投与、皮内投与、皮下投与、経口投与（例えば

50

、吸入)、経皮投与(局所)、および経粘膜投与が挙げられる。非経口用途、皮内用途または皮下用途に使用される溶液または懸濁液として、以下の成分:無菌希釈液、例えば食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒;抗菌薬、例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン;酸化防止剤、例えばアスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム;キレート化剤、例えばエチレンジアミン四酢酸;バッファー、例えばアセテート、シトレートまたはホスフェート、および張度調整剤、例えば塩化ナトリウムまたはブドウ糖を挙げることができる。pHは、酸または塩基、例えば塩酸または水酸化ナトリウムで調整することができる。非経口調製物は、ガラスもしくはプラスチック製のアンプル、ディスポーザブルシリンジまたはマルチドーズバイアルに封入してもよい。

10

#### 【0307】

本発明の化合物または医薬組成物は、化学療法処置に現在使用されるよく知られた方法の多くで被検体に投与することができる。例えば、癌の処置では、本発明の化合物を腫瘍に直接注射しても、血流中もしくは体腔に注射しても、あるいは経口投与しても、あるいはパッチを用いて経皮適用してもよい。選択される用量は効果的な処置となるのに十分であるが、許容できない副作用を引き起こすほど高くないようにすべきである。病状の状況(例えば、癌、前癌および同種のもの)および患者の健康については好ましくは、処置中および処置後相当期間、詳細にモニターすべきである。

#### 【0308】

「治療有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、特定された疾患または状態を処置、軽減または予防する、あるいは検出可能な治療効果または阻害効果を示す医薬剤の量をいう。効果は、当該技術分野において公知の任意のアッセイ方法により検出することができる。被検体の正確な有効量は、被検体の体重、大きさおよび健康;その状態の性質および程度;ならびに投与のために選択した治療法または併用療法によって異なる。ある状況に対する治療有効量は、臨床医の技能および判断の範囲内にある通常の実験により決定することができる。好ましい態様では、処置対象の疾患または状態は癌である。別の態様では、処置対象の疾患または状態は細胞増殖性障害である。

20

#### 【0309】

いずれの化合物でも、治療有効量は、例えば、腫瘍性細胞の細胞培養アッセイ、または動物モデル、通常ラット、マウス、ウサギ、イヌもしくはブタを用いて最初に推定することができる。動物モデルはさらに、適切な濃度範囲および投与経路を判定するのに使用してもよい。次いでこうした情報を使用して、ヒトの投与に有用な用量および経路を判定することができる。治療/予防有効性および毒性は、細胞培養または実験動物を対象とした標準的な薬学的手順、例えば、ED<sub>50</sub>(集団の50%で治療効果のある用量)およびLD<sub>50</sub>(集団の50%致死用量)により判定することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比は治療係数であり、LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>比で表すことができる。好ましいのは、大きな治療係数を示す医薬組成物である。投薬量は、利用する剤形、患者の感受性および投与経路によってこの範囲内で変わってもよい。

30

#### 【0310】

投薬量および投与は、十分なレベルの活性剤を与えるか、または所望の効果を維持するように調整される。考慮に入れてもよい因子として、病状の重症度、被検体の一般的な健康状態、被検体の年齢、体重および性別、食事、投与の時間および頻度、薬剤の組み合わせ、反応感受性、ならびに治療に対する忍容性/反応が挙げられる。長時間作用性医薬組成物は、特定の製剤の半減期およびクリアランス速度によって3~4日毎、毎週あるいは2週に1回投与してもよい。

40

#### 【0311】

本発明の活性化合物を含む医薬組成物は、一般に知られた方法で、例えば、従来の混合プロセス、溶解プロセス、造粒プロセス、糖衣錠製造プロセス、研和プロセス、乳化プロセス、カプセル化プロセス、封入プロセスまたは凍結乾燥プロセスによって製造することができる。医薬組成物は、活性化合物を薬学的に使用することができる調製物に加工しや

50

すくする賦形剤および／または助剤を含む、１種もしくは複数種の薬学的に許容されるキャリアを用いて従来の方法で製剤化してもよい。言うまでもなく、適切な製剤は選択された投与経路によって異なる。

#### 【 0 3 1 2 】

注射用途に好適な医薬組成物は、無菌水溶液（水溶性の場合）または分散液、および必要に応じて調製される無菌注射用溶液または分散液用の無菌粉末を含む。静脈内投与では、好適なキャリアとして、生理食塩水、静菌水、C r e m o p h o r E L（商標）（B A S F , P a r s i p p a n y , N . J . ）またはリン酸塩緩衝生理食塩水（P B S）が挙げられる。すべての場合において、組成物は無菌でなければならず、シリンジ操作が容易である程度の流動性があるべきである。組成物は、製造および保存条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの混入微生物の作用を防止しなければならない。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールならびに同種のもの）およびこれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合には、必要とされる粒度の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルおよび同種のもの使用により達成することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖、多価アルコール、例えばマンニトールおよびソルビトール、ならびに塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の吸収の持続化は、組成物に吸収を遅らせる薬、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含ませることにより行うことができる。

#### 【 0 3 1 3 】

無菌注射溶液は、必要量の活性化合物を、必要に応じて上記に列挙した１つの成分または成分の組み合わせと共に適切な溶媒に加え、続いて過滅菌を行うことにより調製することができる。一般に、分散液は、基本的な分散媒および上記に列挙したものから必要とされる他の成分を含む無菌ビヒクルに活性化合物を加えることにより調製される。無菌注射溶液の調製用の無菌粉末の場合、調製方法は真空乾燥およびフリーズドライであり、これにより活性成分と任意の所望の追加成分との、前もって滅菌ろ過した溶液から、活性成分と任意の所望の追加成分との粉末が得られる。

#### 【 0 3 1 4 】

経口組成物は一般に、不活性希釈剤または食用の薬学的に許容されるキャリアを含む。経口組成物はゼラチンカプセルに封入しても、あるいは錠剤に圧縮してもよい。経口治療投与の目的上、活性化合物を賦形剤と混合し、錠剤、トローチ剤またはカプセル剤の形態で使用してもよい。経口組成物はさらに、洗口剤として使用される液体キャリアを用いて調製してもよく、液体キャリア中の化合物は経口適用し、すすいで吐き出すかまたは飲み込む。薬学的に適合する結合剤および／または補助剤を組成物の一部として含めてもよい。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤および同種のは、性質の類似した以下の成分または化合物：バインダー、例えば微結晶性セルロース、トラガントゴムまたはゼラチン；賦形剤、例えばデンプンまたはラクトース、崩壊剤、例えばアルギン酸、P r i m o g e lまたはコーンスターチ；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムまたはS t e r o t e s；流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリン；または着香剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香味料のいずれかを含んでもよい。

#### 【 0 3 1 5 】

吸入による投与では、化合物は、好適な噴射剤、例えば、二酸化炭素などのガスを含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で送達される。

#### 【 0 3 1 6 】

全身投与はまた、経粘膜または経皮手段によるものでもよい。経粘膜または経皮投与で

10

20

30

40

50

は、透過対象のバリアに適した浸透剤を製剤に使用する。こうした浸透剤は一般に当該技術分野において公知であり、例えば、経粘膜投与の場合、界面活性剤、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、鼻スプレーまたは坐剤の使用により達成することができる。経皮投与では、活性化合物を一般に当該技術分野において公知の軟膏、膏薬、ゲルまたはクリームに製剤する。

#### 【0317】

活性化合物は、化合物の身体からの急速な排除を防ぐ薬学的に許容されるキャリア、例えばインプラントおよびマイクロカプセル化送達系などの放出制御製剤と共に調製してもよい。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの生分解性生体適合性ポリマーを使用してもよい。こうした製剤を調製するための方法は、当業者に明らかであろう。こうした材料はさらに、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. から市販品として入手することができる。リボソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いて感染細胞を標的としたリボソームを含む）も、薬学的に許容されるキャリアとして使用することができる。これらは、当業者に公知の方法に従い調製することができる。

10

#### 【0318】

投与のしやすさおよび投薬量の均一性のため、経口または非経口組成物を投薬単位剤形で製剤化すると特に有利である。投薬単位剤形とは、本明細書で使用する場合、単位投薬量として処置対象の被検体に適した物理的に分離した単位をいい、各単位は、必要とされる薬学的キャリアと共に、所望の治療効果を発揮するように計算された所定量の活性化合物を含む。本開示の投薬単位剤形の規格は、活性化合物の特有の特徴および達成されるべき個々の治療効果により決定され、それらに直接左右される。

20

#### 【0319】

治療用途では、本開示に従い使用される医薬組成物の投薬量は、選択される投薬量に影響を与える数ある要因の中でも、薬剤、レシipient患者の年齢、体重および臨床状態、ならびに療法を行う臨床医または開業医の経験および判断によって異なる。一般に、用量は、腫瘍の増殖を遅延させる、そして好ましくは退縮させる、さらに好ましくは癌を完全に退縮させるのに十分であるべきである。投薬量は、単回投与、分割投与または連続投与で約0.01mg/kg/日～約5000mg/kg/日の範囲であってもよい。好ましい態様では、投薬量は約1mg/kg/日～約1000mg/kg/日の範囲であってもよい。一態様では、用量は約0.1mg/日～約50g/日；約0.1mg/日～約25g/日；約0.1mg/日～約10g/日；約0.1mg～約3g/日；または約0.1mg～約1g/日の範囲であってもよい（投与はkg単位の患者の体重、m<sup>2</sup>単位の体表面積および年齢に応じて調整してもよい）。医薬剤の有効量は、臨床医または他の適切な観察者により認められる改善が客観的に特定できる量である。例えば、患者の腫瘍の退縮は、腫瘍の直径を基準に測定してもよい。腫瘍の直径の減少は退縮を示す。退縮はさらに、処置を中止した後再発する腫瘍がないことによっても示される。本明細書で使用する場合、「投薬量効果的方法」という用語は、活性化合物の量が被検体または細胞で所望の生物学的作用を発揮することをいう。

30

40

#### 【0320】

医薬組成物は、投与説明書と共に容器、パックまたはディスペンサーに含めてもよい。

#### 【0321】

本開示の組成物はさらに塩を形成することができる。こうした形態もすべて、特許請求の範囲に記載されている発明の範囲内にあることを意図している。

#### 【0322】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸性塩または塩基性塩を作ることにより修飾された本開示の化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例として、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩、および同種のものがあるが、これに限定されるもので

50

はない。薬学的に許容される塩は、例えば、無毒性無機酸または有機酸から形成された親化合物の従来の無毒性塩または第四級アンモニウム塩を含む。例えば、そうした従来の無毒性塩として、2 - アセトキシ安息香酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、1, 2 - エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバム酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、サブ酢酸 (subacetic)、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸および一般に存在するアミン酸、例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどから選択される無機酸および有機酸から得られるものがあるが、これに限定されるものではない。

#### 【0323】

薬学的に許容される塩の他の例として、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、桂皮酸、4 - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4 - メチルピシクロ - [2.2.2] - オクト - 2 - エン - 1 - カルボン酸、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ムコン酸および同種のもものが挙げられる。本開示はさらに、親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンに置き換えられている場合、あるいは有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N - メチルグルカミンおよび同種のもものと配位している場合に形成される塩を包含する。塩形態において、化合物対塩のカチオンまたはアニオンの比は、1 : 1 でもよく、または 1 : 1 以外の任意の割当量、例えば、3 : 1、2 : 1、1 : 2、または 1 : 3 でもよいことが理解される。

#### 【0324】

薬学的に許容される塩への言及にはすべて、同じ塩の、本明細書に定義される溶媒付加形態 (溶媒和物) または結晶形態 (多形) が含まれることを理解すべきである。

#### 【0325】

本開示の化合物はさらに、エステル、例えば、薬学的に許容されるエステルとして調製することができる。例えば、化合物のカルボン酸官能基をその対応するエステル、例えば、メチル、エチルまたは他のエステルに変換してもよい。さらに、化合物のアルコール基をその対応するエステル、例えば、アセテート、プロピオネートまたは他のエステルに変換してもよい。

#### 【0326】

本化合物またはその薬学的に許容される塩は、経口、経鼻、経皮、経肺、吸入、口腔内、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸内、胸膜内、髄腔内および非経口で投与される。いくつかの実施形態では、化合物は経口投与される。当業者であれば、特定の投与経路の利点を認識するであろう。

#### 【0327】

化合物を利用する投与レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医学的狀態；処置対象の狀態の重症度；投与経路；患者の腎機能および肝機能；ならびに利用される個々の化合物またはその塩など種々の因子に従い選択される。通常の知識を有する医師または獣医師であれば、当該狀態の進行を予防、防止または停止するのに必要な薬剤の有効量を容易に判定し、処方することができる。

#### 【0328】

開示した本開示の化合物の製剤および投与のための技術は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19<sup>th</sup> ed

10

20

30

40

50

ition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)で確認することができる。一実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容されるキャリアまたは希釈薬と組み合わせて医薬調製物に使用される。好適な薬学的に許容されるキャリアとして、不活性な固体充填剤または希釈薬、および無菌水溶液または有機溶液が挙げられる。本化合物は、本明細書に記載の範囲の所望の投薬量を与えるのに十分な量でそうした医薬組成物中に存在する。

#### 【0329】

本明細書に使用されるパーセンテージおよび比率はすべて、他に記載がない限り、重量による。本発明の他の特徴と利点は様々な例から明らかである。提示した例は、本開示を実施する際に有用な様々な要素および方法を説明するものである。こうした例は、特許請求の範囲に記載されている開示を限定するものではない。本開示に基づき、当業者であれば、本開示を実施するのに有用な他の要素および方法を特定し、利用することができる。

10

#### 【0330】

本明細書に記載の合成スキームにおいて、化合物は、簡潔にするために1つの特定の立体配置で描かれ得る。このような特定の立体配置は、本開示を、1つまたは別の異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体に限定するものと解釈されるべきではなく、異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体の混合物を除外もしないが；所与の異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体が、別の異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体より高いレベルの活性を有し得ることが理解されよう。

#### 【0331】

20

上述される方法によって設計、選択および/または最適化される化合物は、一旦生成されると、化合物が生物学的活性を有するかどうか決定するために、当業者に公知の様々なアッセイを用いて特性評価され得る。例えば、分子は、以下に限定されるものではないが、それらが、予測される活性、結合活性および/または結合特異性を有するかどうか決定するための後述されるアッセイを含む従来のアッセイによって特性評価され得る。

#### 【0332】

さらに、ハイスループットスクリーニングを用いて、このようなアッセイを用いた分析を迅速化することができる。結果として、当該技術分野において公知の技術を用いて、本明細書に記載の分子を活性について迅速にスクリーニングすることが可能であり得る。ハイスループットスクリーニングを行うための一般的な方法は、例えば、Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dekker; および米国特許第5,763,263号明細書に記載されている。ハイスループットアッセイは、以下に限定されるものではないが、後述されるものを含む1つまたは複数の異なるアッセイ技術を用いることができる。

30

#### 【0333】

本明細書に引用する刊行物および特許文献はすべて、そうした刊行物または文献を本明細書に援用するために具体的に個々に示しているかのように本明細書に援用する。刊行物および特許文献の引用は、いずれかが関連する先行技術であることを認めることを意図するものではなく、その内容または日付について何ら承認することにならない。これまで、本発明を書面による記載により説明してきたが、当業者であれば、本発明を種々の実施形態で実施することができること、および前述の記載および下記の例は説明を目的としたものであり、以下の特許請求の範囲の限定を目的としたものでないことを認識するであろう。

40

#### 【実施例】

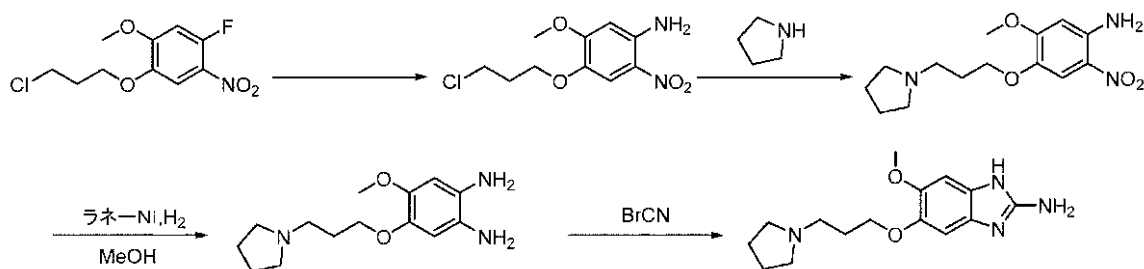
#### 【0334】

実施例1：化合物1の合成

6 - メトキシ - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンの合成：



## 【化 8 9】



10

工程 1：4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアニリンの合成：

20 mL の丸底フラスコに、1 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン ( 800 mg、3.03 mmol、1 当量 )、NH<sub>3</sub> / メタノール ( 10 mL ) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、60 で 12 時間撹拌した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A 1 : 1 によって精製した。これにより、170 mg ( 21% ) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

分析データ：LC - MS：( ES, m/z ) = 261 [ M + 1 ], RT = 1.29 min.

## 【 0 3 3 5 】

工程 2：5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] アニリンの合成：

20

50 mL の丸底フラスコに、4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアニリン ( 160 mg、0.61 mmol、1 当量 )、ピロリジン ( 131 mg、1.84 mmol、3.00 当量 )、NaI ( 92 mg、1 当量 )、炭酸カリウム ( 255 mg、1.85 mmol、3.00 当量 )、ACN ( 10 mL ) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で 12 時間撹拌した。固体をろ過した。粗生成物をフラッシュ - 分取 HPLC によって精製した。これにより、180 mg ( 99% ) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

分析データ：LC - MS：( ES, m/z ) : 296 [ M + 1 ], RT = 0.59 min. <sup>1</sup>H - NMR：( DMSO - d<sub>6</sub>, ppm ) : 7.47 ( s, 2H ), 7.35 ( s, 1H ), 6.52 ( s, 1H ), 4.00 - 3.86 ( m, 2H ), 3.82 ( s, 3H ), 2.55 - 2.51 ( m, 2H ), 2.48 - 2.12 ( m, 4H ), 2.01 - 1.85 ( m, 2H ), 1.78 - 1.61 ( m, 4H ).

30

## 【 0 3 3 6 】

工程 3：4 - メトキシ - 5 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] ベンゼン - 1, 2 - ジアミンの合成：

50 mL の丸底フラスコに、5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] アニリン ( 120 mg、0.41 mmol、1 当量 )、Raney Ni ( 100 mg )、メタノール ( 8 mL )、水素を入れた。得られた溶液を 25 で 1 時間撹拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮した。これにより、100 mg ( 93% ) の表題化合物が固体として得られた。

40

分析データ：LC - MS：( ES, m/z ) : 266 [ M + 1 ], RT = 0.30 min.

## 【 0 3 3 7 】

工程 4：6 - メトキシ - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 1H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンの合成：

50 mL の丸底フラスコに、4 - メトキシ - 5 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] ベンゼン - 1, 2 - ジアミン ( 100 mg、0.38 mmol、1 当量 )、ACN ( 5 mL )、水 ( 5 mL )、臭化シアン ( 100 mg、0.94 mmol、2.51 当量 ) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、50 で 12 時間撹拌した。これにより、3

50

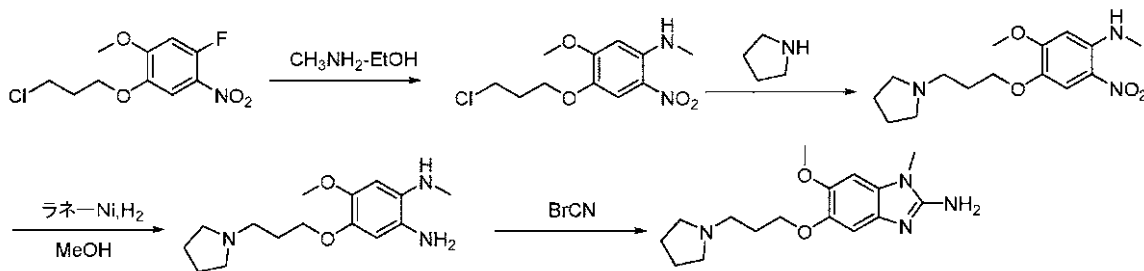
1.0 mg (20%) の表題化合物が固体として得られた。

【0338】

実施例 2：化合物 2 の合成

6 - メトキシ - 1 - メチル - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンの合成：

【化 9 0】



10

6 - メトキシ - 1 - メチル - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンの合成：

6 - メトキシ - 1 - メチル - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンを、工程 1 におけるアンモニアの代わりにメチルアミンを用いて、6 - メトキシ - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンと同様に合成した。

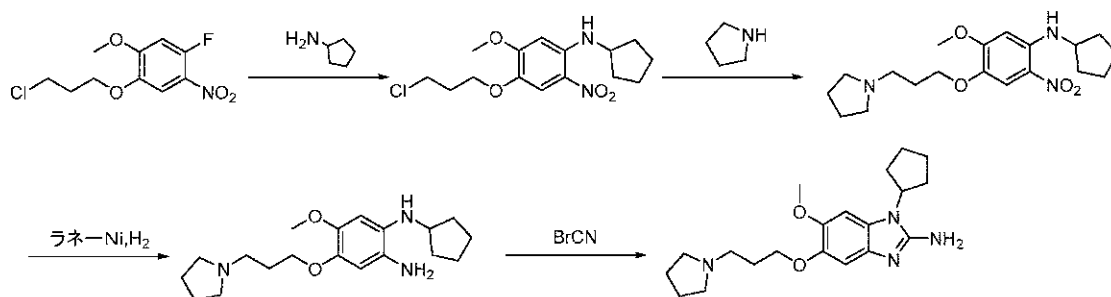
20

【0339】

実施例 3：化合物 3 の合成

1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンの合成：

【化 9 1】



30

1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンの合成：

1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンを、工程 1 におけるアンモニアの代わりにシクロペンチルアミンを用いて、6 - メトキシ - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンと同様に合成した。

40

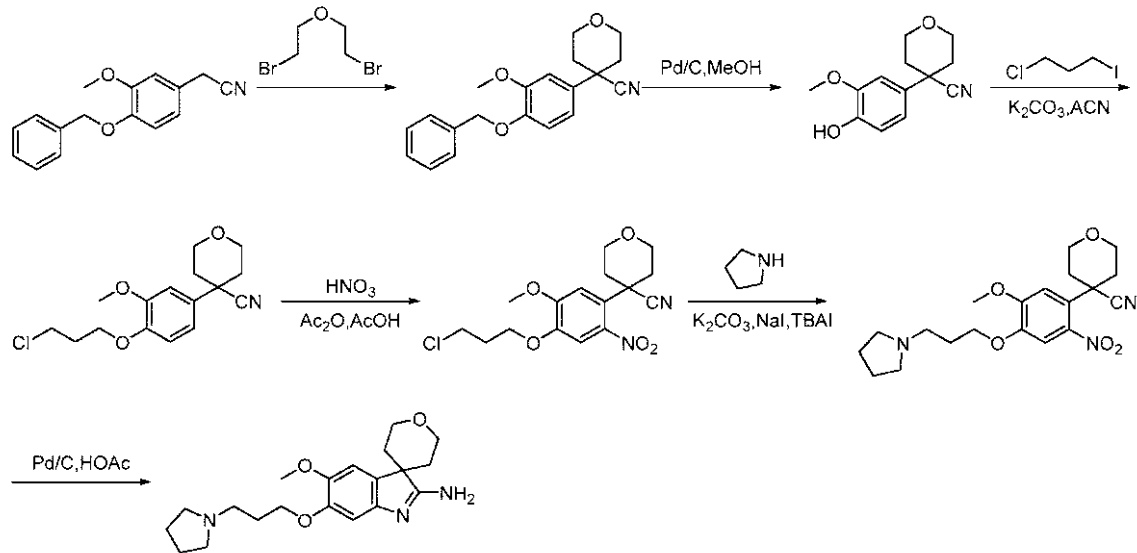
【0340】

実施例 4：化合物 5 の合成

5 - メトキシ - 6 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロスピロ [ インドール - 3, 4' - ピラン ] - 2 - アミンの合成：

50

## 【化 9 2】



10

工程 1：4 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] オキサ - 4 - カルボニトリルの合成：

不活性窒素雰囲気下でパージして維持した 50 mL の 3 口丸底フラスコに、2 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] アセトニトリル ( 2.5 g、9.87 mmol、1.00 当量 )、N,N - ジメチルホルムアミド ( 15 mL ) を入れた。この後に、水素化ナトリウム ( 988 mg、41.17 mmol、2.50 当量 ) を少量に分けて 0 で添加した。この添加では、1 - ブロモ - 2 - ( 2 - ブロモエトキシ ) エタン ( 2.98 mg、0.01 mmol、1.30 当量 ) を、0 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を、水 / 氷浴中で、室温で 3 時間攪拌した。次いで、20 mL の水を添加することによって反応をクエンチした。得られた溶液を、3 × 40 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を、3 × 15 mL の塩水で洗浄した。固体を、オープン内で減圧乾燥させた。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 15 / 85 ) と共にシリカゲルカラムに通した。収集した画分を組み合わせ、真空下で濃縮した。これにより、2.5 g ( 78 % ) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

20

30

分析データ：LC - MS：( ES, m/z )：RT = 1.344 min, LCMS 33 : m/z = 324.15 [ M + 1 ]。<sup>1</sup>H - NMR：( 300 MHz, メタノール - d<sub>4</sub> ) 7.51 - 7.33 ( m, 5H ), 7.13 ( s, 1H ), 7.05 ( d, J = 1.4 Hz, 2H ), 5.14 ( s, 2H ), 4.13 - 4.01 ( m, 2H ), 3.98 - 3.76 ( m, 5H ), 2.23 - 2.01 ( m, 4H )。

## 【 0 3 4 1 】

工程 2：4 - ( 4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル ) オキサ - 4 - カルボニトリルの合成：

100 mL の丸底フラスコに、4 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] オキサ - 4 - カルボニトリル ( 1 g、3.09 mmol、1.00 当量 )、メタノール ( 30 mL )、パラジウム炭素 ( 300 mg ) を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。固体をろ過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、660 mg ( 91 % ) の表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

40

分析データ：LC - MS：( ES, m/z )：RT = 1.128 min, m/z = 234.11 [ M + 1 ]。<sup>1</sup>H - NMR：( 300 MHz, クロロホルム - d ) 7.01 - 6.89 ( m, 3H ), 5.71 ( s, 1H ), 4.19 - 4.03 ( m, 2H ), 3.97 - 3.86 ( m, 5H ), 2.16 - 1.99 ( m, 4H )。

## 【 0 3 4 2 】

工程 3：4 - [ 4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] オキサ - 4 -

50

カルボニトリルの合成：

100 mL の丸底フラスコに、4 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシフェニル) オキサン - 4 - カルボニトリル (660 mg、2.83 mmol、1.00 当量)、炭酸カリウム (1.17 g、8.47 mmol、2.99 当量)、ACN (20 mL)、1 - クロロ - 3 - ヨードプロパン (1.15 g、5.63 mmol、1.99 当量) を入れた。得られた溶液を 90 で 3 時間撹拌した。これにより、1 g の粗製表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

分析データ：LC - MS：(ES, m/z)：RT = 0.959, m/z = 310.11 [M + 1]。

【0343】

工程 4：4 - [5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] オキサン - 4 - カルボニトリルの合成：

100 mL の丸底フラスコに、4 - [4 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル] オキサン - 4 - カルボニトリル (500 mg、1.41 mmol、1.00 当量)、TBAI (52 mg、0.14 mmol、0.10 当量)、NaI (212 mg)、炭酸カリウム (585 mg、4.23 mmol、3.00 当量)、ACN (30 mL)、ピロリジン (201 mg、2.83 mmol、2.01 当量) を入れた。得られた溶液を 90 で 3 時間撹拌した。固体をろ過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC によって精製した。これにより、450 mg (82%) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

分析データ：LC - MS：(ES, m/z)：RT = 0.646, m/z = 390.40 [M + 1]。

【0344】

工程 5：5 - メトキシ - 6 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 2', 3', 5', 6' - テトラヒドロスピロ [インドール - 3, 4' - ピラン] - 2 - アミンの合成：

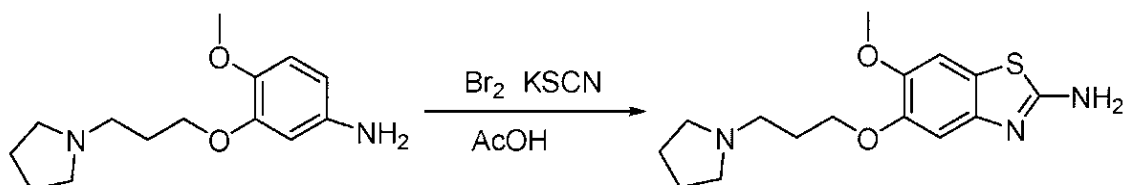
100 mL の丸底フラスコに、4 - [5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] オキサン - 4 - カルボニトリル (450 mg、1.16 mmol、1.00 当量)、AcOH (10 mL)、パラジウム炭素 (100 mg) を入れた。得られた溶液を 80 で 3 時間撹拌した。固体をろ過した。粗生成物を、分取 HPLC によって精製した。これにより、39.8 mg (9.58%) の表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

【0345】

実施例 6：化合物 6 の合成

6 - メトキシ - 5 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - アミン：

【化 93】



工程 1：6 - メトキシ - 5 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] - 1, 3 - ベンゾチアゾール - 2 - アミンの合成：

50 mL の丸底フラスコに、AcOH (5 mL)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (200 mg、0.80 mmol、1.00 当量)、KSCN (116 mg、1.20 mmol、1.50 当量) を入れた。得られた溶液を 20 で 0.5 時間撹拌した。この後に、Br<sub>2</sub> (166 mg、1.04 mmol、1.30 当量) の溶液を、AcOH (1 mL) 中に撹拌しながら滴下した。得られた溶液を、14 でさらに 20 時間撹拌しながら反応させた。得られた混合物を真空下で濃縮した

。得られた溶液を 5 mL の H<sub>2</sub>O で希釈した。溶液の pH 値をアンモニアで 10 に調整した。得られた溶液を、3 × 10 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、真空下で濃縮した。粗生成物 (250 mg) を分取 HPLC によって精製した。126.9 mg の生成物を得た。これにより、126.9 mg (52%) の表題化合物が固体として得られた。

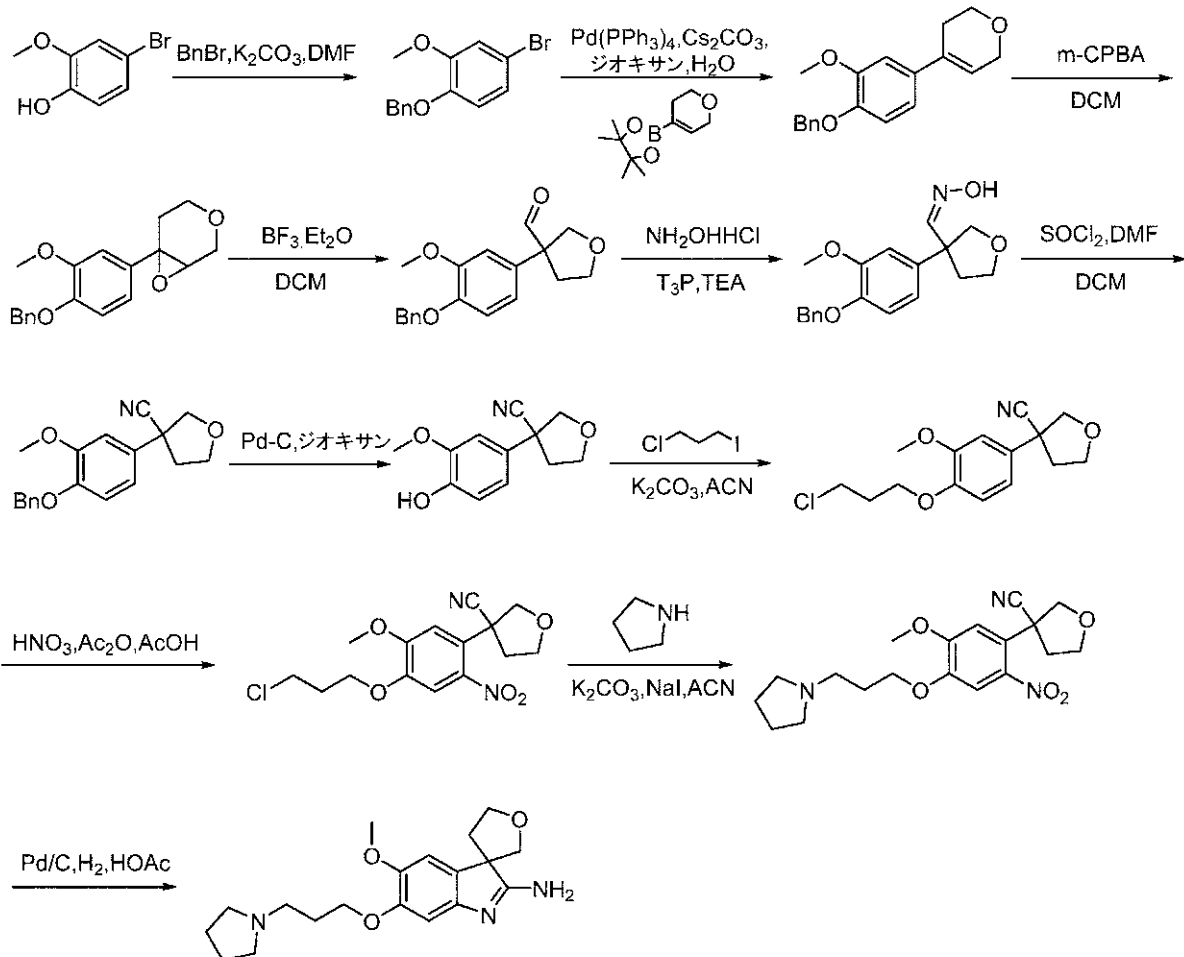
【0346】

実施例 7：化合物 7 の合成

5'-メトキシ-6'-(3-(ピロリジン-1-イル)プロボキシ)-4,5-ジヒドロ-2H-スピロ[フラン-3,3'-インドール]-2'-アミン：

【化94】

10



20

30

工程 1：1-(ベンジルオキシ)-4-ブロモ-2-メトキシベンゼンの合成

250 mL の丸底フラスコに、4-ブロモ-2-メトキシフェノール (7.5 g、36.94 mmol、1.00 当量)、炭酸カリウム (15 g、108.53 mmol、2.94 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (75 mL)、(ブロモメチル)ベンゼン (6.5 g、38.00 mmol、1.03 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 12 時間攪拌した。得られた溶液を、H<sub>2</sub>O で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせ、水と塩水で洗浄した。固体を、オープン内で減圧乾燥させた。これにより、10.429 g (96%) の表題化合物が淡赤色の固体として得られた。

40

分析データ：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 7.48-7.28 (m, 5H), 7.11 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

【0347】

50

工程 2 : 4 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピランの合成

250 mL の丸底フラスコに、1 - ( ベンジルオキシ ) - 4 - ブロモ - 2 - メトキシベンゼン ( 6 g、20.47 mmol、1.00 当量 )、2 - ( 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) - 4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン ( 5.187 g、24.69 mmol、1.21 当量 )、Pd ( PPh<sub>3</sub> )<sub>4</sub> ( 237 mg、0.21 mmol、0.01 当量 )、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 20.05 g、61.54 mmol、3.01 当量 )、ジオキサン ( 90 mL )、水 ( 30 mL ) を入れた。得られた溶液を 90 で 3 時間撹拌した。固体をろ過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル ( 9 : 1 / 90 : 9 ) と共にシリカゲルカラムに通した。これにより、5 g ( 82 % ) の表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

10

分析データ : LC - MS : ( ES , m / z ) : RT = 1.305 min , m / z = 395 [ M + 1 ] . <sup>1</sup>H NMR ( 400 MHz , メタノール - d<sub>4</sub> ) 7.48 - 7.44 ( m , 2 H ) , 7.41 - 7.28 ( m , 3 H ) , 7.08 - 7.05 ( m , 1 H ) , 6.96 - 6.94 ( m , 2 H ) , 6.12 - 6.09 ( m , 1 H ) , 5.11 ( s , 2 H ) , 4.30 ( q , J = 2.8 Hz , 2 H ) , 3.92 ( t , J = 5.5 Hz , 2 H ) , 3.88 ( s , 3 H ) .

【 0348 】

工程 3 : 6 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] - 3 , 7 - ジオキサビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタンの合成 :

20

250 mL の丸底フラスコに、4 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] - 3 , 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン ( 1.3 g、4.39 mmol、1.00 当量 )、m - CPBA ( 894 mg、5.18 mmol、1.18 当量 )、ジクロロメタン ( 80 mL ) を入れた。得られた溶液を室温で 1 時間撹拌した。次いで、重炭酸ナトリウム水溶液を添加して反応をクエンチした。得られた溶液を、酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を、水と塩水で洗浄した。この混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、2.0 g ( 粗製 ) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : ( ES , m / z ) : RT = 2.478 min , m / z = 313 [ M + H ] .

30

【 0349 】

工程 4 : 3 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] オキサラン - 3 - カルバルデヒドの合成

250 mL の丸底フラスコに、6 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] - 3 , 7 - ジオキサビシクロ [ 4 . 1 . 0 ] ヘプタン ( 2 g、6.40 mmol、1.00 当量 )、BF<sub>3</sub> · Et<sub>2</sub>O ( 1 mL )、ジクロロメタン ( 50 mL ) を入れた。得られた溶液を室温で 1 時間撹拌した。得られた溶液を H<sub>2</sub>O で希釈した。得られた溶液を、酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、1.4 g ( 70 % ) の表題化合物が黄色の油として得られた。

【 0350 】

40

工程 5 : ( Z ) - N - ( [ 3 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] オキサラン - 3 - イル ] メチリデン ) ヒドロキシルアミンの合成

100 mL の丸底フラスコに、3 - [ 4 - ( ベンジルオキシ ) - 3 - メトキシフェニル ] オキサラン - 3 - カルバルデヒド ( 1.4 g、4.48 mmol、1.00 当量 )、ヒドロキシルアミン塩酸塩 ( 475 mg、6.84 mmol、1.53 当量 )、TEA ( 1.39 g、13.74 mmol、3.06 当量 )、N , N - ジメチルホルムアミド ( 35 mL )、T3P ( 2.92 g ) を入れた。得られた溶液を 110 で一晩撹拌した。得られた溶液を H<sub>2</sub>O で希釈した。得られた溶液を、酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、1.3 g ( 89 % ) の表題化合物が黄色の油として得られた。

50

## 【0351】

工程6：3-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]オキサラン-3-カルボニトリルの合成

100 mLの丸底フラスコに、(Z)-N-([3-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]オキサラン-3-イル]メチリデン)ヒドロキシルアミン(1.3 g、3.97 mmol、1.00当量)、塩化チオニル(4.73 g)、N,N-ジメチルホルムアミド(3.19 g、43.64 mmol、10.99当量)、ジクロロメタン(35 mL)を入れた。得られた溶液を室温で1時間撹拌した。得られた溶液をH<sub>2</sub>Oで希釈した。得られた溶液を、酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を水と塩水で洗浄した。この混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件(IntelFlash-1)：カラム、シリカゲル；移動相、メタノール/H<sub>2</sub>O=0/100から30分以内にメタノール/H<sub>2</sub>O=70/30に増加；検出器、UV 254 nmを用いてフラッシュ-分取HPLCによって精製した。これにより、887 mg(72%)の表題化合物が淡黄色の油として得られた。

10

## 【0352】

工程7：3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)オキサラン-3-カルボニトリルの合成

250 mLの丸底フラスコに、3-[4-(ベンジルオキシ)-3-メトキシフェニル]オキサラン-3-カルボニトリル(887 mg、2.87 mmol、1.00当量)、および炭素上のパラジウム(600 mg)、ジオキサン(120 mL)を入れた。得られた溶液を80 で1時間撹拌した。固体をろ過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、237 mg(38%)の表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

20

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT=0.475 min, LCMS 27, m/z=218 [M+1]。

## 【0353】

工程8：3-[4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシフェニル]オキサラン-3-カルボニトリルの合成

50 mLの丸底フラスコに、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)オキサラン-3-カルボニトリル(165 mg、0.75 mmol、1.00当量)、1-クロロ-3-ヨードプロパン(306 mg、1.50 mmol、1.99当量)、炭酸カリウム(310 mg、2.24 mmol、2.98当量)、ACN(15 mL)を入れた。得られた溶液を78 で3時間撹拌した。得られた溶液をH<sub>2</sub>Oで希釈した。得られた溶液を、酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を水と食塩水で洗浄した。この混合物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、237 mg(106%)の表題化合物が淡赤色の油として得られた。

30

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT=1.189 min, m/z=341 [M+1]。

## 【0354】

工程8：3-[4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロフェニル]オキサラン-3-カルボニトリルの合成：

40

50 mLの丸底フラスコに、3-[4-(3-クロロプロポキシ)-3-メトキシフェニル]オキサラン-3-カルボニトリル(160 mg、0.54 mmol、1.00当量)、AcOH(10 mL)、無水酢酸(10 mL)、HNO<sub>3</sub>(0.4 mL)を入れた。得られた溶液を0 で2時間撹拌した。得られた溶液をH<sub>2</sub>Oで希釈した。得られた溶液を、酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を水と塩水で洗浄した。この混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、146 mg(79%)の表題化合物が赤色の油として得られた。

分析データ：Analytical Data：LC-MS：(ES, m/z)：RT=1.189 min, m/z=341 [M+1]。

## 【0355】

50

工程 9 : 3 - [ 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] フェニル ] オキサラン - 3 - カルボニトリルの合成 :

25 mL の丸底フラスコに、3 - [ 4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ] オキサラン - 3 - カルボニトリル ( 146 mg、0.43 mmol、1.00 当量 )、NaI ( 64 mg )、炭酸カリウム ( 59 mg、0.43 mmol、1.00 当量 )、ピロリジン ( 91 mg、1.28 mmol、2.99 当量 )、および ACN ( 15 mL ) を入れた。得られた溶液を 78 で 3 時間撹拌した。固体をろ過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた溶液を、酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を水と塩水で洗浄した。この混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。これにより、160 mg ( 99% ) の表題化合物が赤色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : ( ES, m/z ) : RT = 0.964 min, m/z = 376 [ M + 1 ] .

【 0356 】

工程 10 : 5' - メトキシ - 6' - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 4, 5 - ジヒドロ - 2H - スピロ [ フラン - 3, 3' - インドール ] - 2' アミンの合成

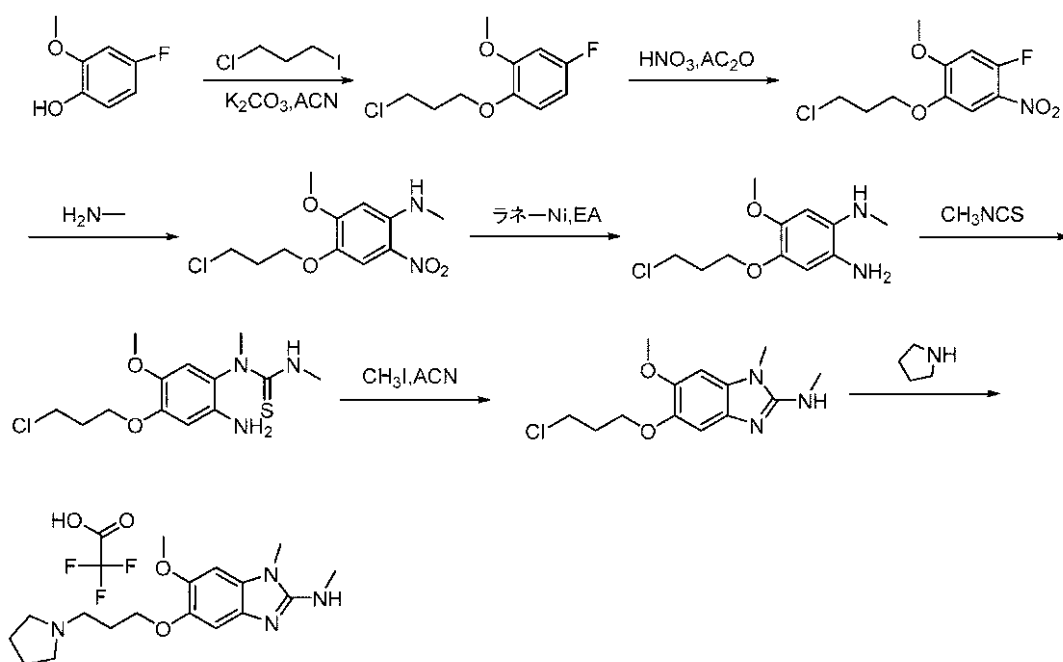
50 mL の丸底フラスコに、3 - [ 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] フェニル ] オキサラン - 3 - カルボニトリル ( 160 mg、0.43 mmol、1.00 当量 )、Pd - C ( 100 mg )、AcOH ( 10 mL ) を入れた。得られた溶液を 80 で 1 時間撹拌した。粗生成物を、以下の条件 : ( 2# - Analyse HPLC - SHIMADZU ( HPLC - 10 ) ) : カラム、XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、19 x 250 mm、5 μm ; 移動相、水 ( 0.05% TFA )、および ACN ( 3.0% の ACN から 12 分で 15.0% まで ) ; 検出器、UV 254 / 220 nm を用いて分取 HPLC によって精製した。これにより、59.8 mg ( 31% ) の表題化合物がトリフルオロ酢酸塩として得られた。

【 0357 】

実施例 8 : 化合物 8 の合成 :

6 - メトキシ - N, 1 - ジメチル - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 1H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンの合成 :

【 化 95 】



工程 1 : 1 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼンの合成 :

100 mL の丸底フラスコに、ACN ( 100 mL )、4 - フルオロ - 2 - メトキシフ



エノール (5 g、35.18 mmol、1.00 当量)、1-クロロ-3-ヨードプロパン (14.4 g、100 mL、70.44 mmol、2.00 当量)、および炭酸カリウム (14.6 g、105.64 mmol、3.00 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 4 時間撹拌した。固体をろ過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、7.7 g (100%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.365 min, m/z = 219 [M + 1] .

【0358】

工程 2: 1 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼンの合成:

500 mL の丸底フラスコに、無水酢酸 (14.4 g)、1 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼン (7.7 g、35.22 mmol、1.00 当量)、HNO<sub>3</sub> (8.9 g) を入れた。この後に、HNO<sub>3</sub> を 0 で添加した。得られた溶液を、20 で 12 時間撹拌し、次いで、100 mL の H<sub>2</sub>O で希釈した。得られた溶液を、4 × 60 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を、4 × 40 mL の重炭酸ナトリウムで洗浄した。この混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、9.5 g (102%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.343 min, m/z = 264 [M + 1] .

【0359】

工程 3: 4 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシ - N - メチル - 2 - ニトロアニリンの合成

250 mL の丸底フラスコに、1 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン (4 g、15.17 mmol、1.00 当量)、CH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub> · THF (100 mL) を入れた。得られた溶液を 20 で 12 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、H<sub>2</sub>O / ACN (1:1) と共にシリカゲルカラムに通した。これにより、2.1 g (50%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.320 min, m/z = 275 [M + 1] .

【0360】

工程 4: 4 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシ - 1 - N - メチルベンゼン - 1, 2 - ジアミンの合成

250 mL の丸底フラスコに、酢酸エチル (10 mL)、4 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシ - N - メチル - 2 - ニトロアニリン (250 mg、0.91 mmol、1.00 当量)、ラネー Ni (100 mg) を入れた。フラスコを H<sub>2</sub> でパージして維持した。得られた溶液を 20 で 1 時間撹拌した。固体をろ過し、得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、196 mg (88%) の表題化合物が油として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.979 min, m/z = 245 [M + 1] .

【0361】

工程 5: 1 - [2 - アミノ - 4 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] - 1, 3 - ジメチルチオ尿素の合成:

100 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (10 mL)、4 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシ - 1 - N - メチルベンゼン - 1, 2 - ジアミン (196 mg、0.80 mmol、1.00 当量)、イソチオシアナトメタン (70 mg、0.96 mmol、1.20 当量) を入れた。得られた溶液を 20 で 20 時間撹拌した。フラスコを N<sub>2</sub> でパージして維持した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、216 mg (85%) の表題化合物が固体として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.173 min, m/z = 31

10

20

30

40

50

8 [ M + 1 ] .

【 0 3 6 2 】

工程 6 : 5 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 6 - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - アミンの合成

1 0 0 m L の丸底フラスコに、A C N ( 2 0 m L )、1 - [ 2 - アミノ - 4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] - 1 , 3 - ジメチルチオ尿素 ( 2 1 6 m g、0 . 6 8 m m o l、1 . 0 0 当量 ) を入れた。この溶液を 0 未満に冷却し、C H <sub>3</sub> I ( 1 1 5 m g、0 . 8 1 m m o l、1 . 1 9 当量 ) を添加した。得られた溶液を、2 0 で 1 2 時間攪拌し、次いで真空下で濃縮した。これにより、2 7 0 m g ( 1 4 0 % ) の表題化合物が油として得られた。

10

分析データ : L C - M S : ( E S , m / z ) : R T = 1 . 0 6 2 m i n , m / z = 2 8 4 [ M + 1 ] .

【 0 3 6 3 】

工程 6 : 6 - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 5 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - アミンの合成

1 0 0 m L の丸底フラスコに、A C N ( 2 0 m L )、5 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 6 - メトキシ - N , 1 - ジメチル - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - アミン ( 2 7 0 m g、0 . 9 5 m m o l、1 . 0 0 当量 )、ピロリジン ( 2 0 3 m g、2 . 8 5 m m o l、3 . 0 0 当量 )、炭酸カリウム ( 1 4 3 m g、1 . 0 3 m m o l、1 . 0 9 当量 )、N a I ( 3 9 5 m g ) を入れた。得られた溶液を 8 0 で 1 2 時間攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物 ( 1 0 0 m g ) を、以下の条件 ( 2 # - A n a l y s e H P L C - S H I M A D Z U ( H P L C - 1 0 ) ) : カラム、X B r i d g e P r e p O B D C 1 8 カラム、2 5 × 1 0 0 m m 5 μ m ; 移動相、水 ( 0 . 0 8 % T F A )、および A C N ( 3 . 0 % の A C N から 1 0 分で 8 . 0 % まで ) ; 検出器、1 0 μ m を用いて分取 H P L C によって精製した。4 2 . 6 m g の生成物が得られた。これにより、4 2 . 6 m g ( 1 0 % ) の表題化合物が固体のトリフルオロ酢酸塩として得られた。

20

【 0 3 6 4 】

実施例 9 : 化合物 9 の合成 :

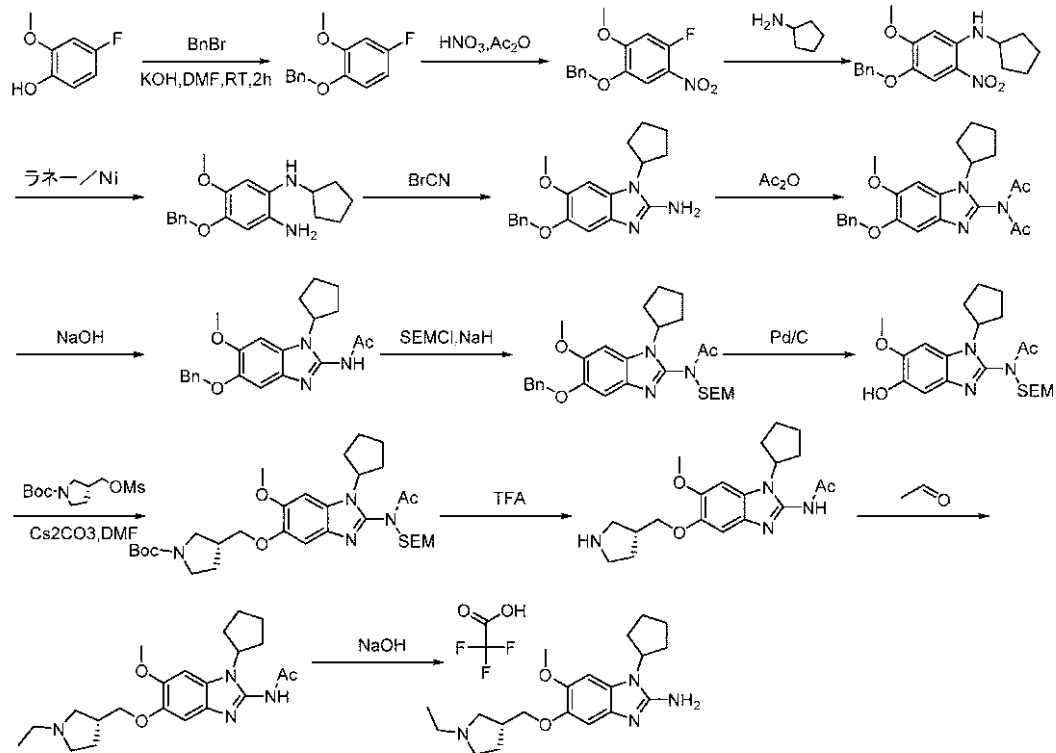
( R ) - 1 - シクロペンチル - 5 - ( ( 1 - エチルピロリジン - 3 - イル ) メトキシ ) - 6 - メトキシ - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾール - 2 - アミンの合成 :

30

40

50

## 【化 9 6】



10

20

工程 1：1 - (ベンジルオキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼンの合成：

100 mL の丸底フラスコに、4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノール (3 g、21.11 mmol、1.00 当量)、続いて BnBr (4.3 g、25.14 mmol、1.19 当量)、N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL)、水 (1 mL)、水酸化カリウム (3.5 g、62.38 mmol、2.96 当量) を入れた。得られた溶液を 0 で 2 時間撹拌した。得られた溶液を、ジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、真空中で濃縮した。これにより、5 g (98%) の表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

30

## 【0365】

工程 2：1 - (ベンジルオキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼンの合成

500 mL の丸底フラスコに、1 - (ベンジルオキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼン (5 g、21.53 mmol、1.00 当量)、Ac<sub>2</sub>O (40 mL)、HNO<sub>3</sub> (12.2 mL) を入れた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (76 / 24) と共にシリカゲルカラムに通した。これにより、5.6 g (94%) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

40

分析データ：<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, クロロホルム - d) 7.68 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.40 (m, 5H), 6.77 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H)。

## 【0366】

工程 3：4 - (ベンジルオキシ) - N - シクロペンチル - 5 - メトキシ - 2 - ニトロアニリンの合成：

100 mL の丸底フラスコに、1 - (ベンジルオキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン (5.6 g、20.20 mmol、1.00 当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (20 g、61.38 mmol、3.04 当量)、ACN (15 mL)、およびシクロペンタンアミン (2.1 g、24.66 mmol、1.22 当量) を入れた。得られた溶液

50

を50で4時間撹拌した。固体をろ過した。得られた溶液を、ジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、真空下で濃縮した。これにより、6.8g(98%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 1.198 min, m/z = 343 [M+1]。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, クロロホルム-d) 8.55(d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.69(s, 1H), 7.51-7.26(m, 5H), 6.21(s, 1H), 5.08(s, 2H), 3.95(s, 3H), 2.21-1.62(m, 7H)。

【0367】

工程4：4-(ベンジルオキシ)-1-N-シクロペンチル-5-メトキシベンゼン-1, 2-ジアミンの合成：

10

250 mLの丸底フラスコに、4-(ベンジルオキシ)-N-シクロペンチル-5-メトキシ-2-ニトロアニリン(4g、11.68 mmol、1.00当量)、ラネーNi(2g)、メタノール(20 mL)、水素を入れた。得られた溶液を室温で5時間撹拌した。固体をろ過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、4g(98%)の表題化合物が褐色の液体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.677 min, m/z = 313 [M+1]。

【0368】

工程5：5-(ベンジルオキシ)-1-シクロペンチル-6-メトキシ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-アミンの合成：

20

250 mLの丸底フラスコに、4-(ベンジルオキシ)-1-N-シクロペンチル-5-メトキシベンゼン-1, 2-ジアミン(4g、12.80 mmol、1.00当量)、BrCN(2.7g)、ACN(2 mL)、および水(15 mL)を入れた。得られた溶液を65で2時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件(Intel Flash-1)；カラム、C18シリカゲル；移動相、H<sub>2</sub>O/ACN = 100/0から30分以内にH<sub>2</sub>O/ACN = 65/35に増加；検出器、UV 254 nmを用いてフラッシュ-分取HPLCによって精製した。これにより、3.2g(74%)の標題化合物が褐色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.870 min, m/z = 338 [M+1]。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, メタノール-d<sub>4</sub>) 7.53-7.20(m, 5H), 7.06(d, J = 8.9 Hz, 2H), 5.18(d, J = 21.6 Hz, 2H), 3.96(d, J = 18.5 Hz, 3H), 2.34-1.76(m, 7H)。

30

【0369】

工程6：N-アセチル-N-[5-(ベンジルオキシ)-1-シクロペンチル-6-メトキシ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-イル]アセトアミドの合成：

250 mLの丸底フラスコに、5-(ベンジルオキシ)-1-シクロペンチル-6-メトキシ-1H-1, 3-ベンゾジアゾール-2-アミン(3.2g、9.48 mmol、1.00当量)、TEA(14 mL)、テトラヒドロフラン(10 mL)、4-ジメチルアミノピリジン(115 mg、0.94 mmol、0.10当量)、無水酢酸(40 mL)を入れた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件(Intel Flash-1)；カラム、C18シリカゲル；移動相、H<sub>2</sub>O/ACN = 100/0から42分以内にH<sub>2</sub>O/ACN = 47/53に増加；検出器、UV 254 nmを用いてフラッシュ-分取HPLCによって精製した。これにより、3.8g(95%)がオフホワイトの固体として得られた。

40

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 1.334 min, m/z = 422 [M+1]。

【0370】

工程7：N-(5-(ベンジルオキシ)-1-シクロペンチル-6-メトキシ-1H-ベ

50

ンゾ[ d ]イミダゾール - 2 - イル) アセトアミドの合成:

100 mLの丸底フラスコに、N - アセチル - N - [ 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル ] アセトアミド ( 50 mg、0 . 12 mmol、1 . 00 当量 )、メタノール ( 2 mL )、水酸化ナトリウム ( 14 . 3 mg、0 . 36 mmol、3 . 01 当量 )を入れた。得られた溶液を、室温で1時間撹拌した。

分析データ: LC - MS : ( ES , m / z ) : RT = 0 . 980 min , m / z = 380 [ M + 1 ] .

【 0371】

工程8: N - [ 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル ] - N - [ [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メチル ] アセトアミドの合成:

100 mLの丸底フラスコに、N - [ 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル ] アセトアミド ( 1 . 71 g、4 . 51 mmol、1 . 00 当量 )、水酸化ナトリウム ( 902 mg、37 . 58 mmol、8 . 34 当量 )、およびテトラヒドロフラン ( 10 mL )、SEMC1 ( 899 mg )を入れた。得られた溶液を0 で1時間撹拌した。得られた溶液を、室温でさらに2時間撹拌しながら反応させた。得られた溶液を、ジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件 ( IntelFlash - 1 ) : カラム、C18シリカゲル; 移動相、H<sub>2</sub>O / ACN = 100 / 0 から37分以内にH<sub>2</sub>O / ACN = 55 / 45に増加; 検出器、UV 254 nmを用いてフラッシュ - 分取HPLCによって精製した。これにより、1 . 96 g ( 85 % ) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

分析データ: LC - MS : ( ES , m / z ) : RT = 1 . 181 min , m / z = 510 [ M + 1 ] .

【 0372】

工程9: N - ( 1 - シクロペンチル - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル ) - N - [ [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メチル ] アセトアミドの合成:

100 mLの丸底フラスコに、N - [ 5 - (ベンジルオキシ) - 1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル ] - N - [ [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メチル ] アセトアミド ( 1 . 1 g、2 . 16 mmol、1 . 00 当量 )、炭素上のパラジウム ( 1 g )、メタノール ( 10 mL )、および水素ガス ( 1 L )を入れた。得られた溶液を室温で0 . 5時間撹拌した。固体をろ過し、得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、710 mg ( 78 % ) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

分析データ: LC - MS : ( ES , m / z ) : RT = 1 . 101 min , m / z = 420 [ M + 1 ] .

【 0373】

工程10: tert - ブチル ( 3 R ) - 3 - ( [ [ 1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 2 - ( N - [ [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メチル ] アセトアミド ) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル ] オキシ ] メチル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

の合成:  
10 mLのバイアルに、N - ( 1 - シクロペンチル - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル ) - N - [ [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ ] メチル ] アセトアミド ( 600 mg、1 . 43 mmol、1 . 00 当量 )、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1 . 4 g、4 . 30 mmol、3 . 00 当量 )、N, N - ジメチルホルムアミド ( 3 mL )、および tert - ブチル ( 3 R ) - 3 - [ (メタンスルホニルオキシ) メチル ] ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 479 mg、1 . 71 mmol、1 . 20 当量 )を入れた。得られた溶液を80 で2時間撹拌した。固体をろ過し、粗生成物を、以下

10

20

30

40

50

の条件 (IntelFlash - 1) : カラム、C18シリカゲル ; 移動相、H<sub>2</sub>O / ACN = 100 / 0 から 32 分以内に H<sub>2</sub>O / ACN = 73 / 27 に増加 ; 検出器、UV 254 nm を用いてフラッシュ - 分取 HPLC によって精製した。これにより、671 mg (78%) の表題化合物が褐色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES, m/z) : RT = 1.024 min, m/z = 603 [M + 1] .

#### 【0374】

工程 11 : N - [1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 5 - [(3R) - ピロリジン - 3 - イルメトキシ] - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アセトアミドの合成 :

100 mL の丸底フラスコに、tert - ブチル (3R) - 3 - ([1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 2 - (N - [[2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] アセトアミド) - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル] オキシ] メチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (671 mg、1.11 mmol、1.00 当量)、およびトリフルオロ酢酸 (10 mL) を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、415 mg (100%) の表題化合物が淡黄色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES, m/z) : RT = 0.572 min, m/z = 373 [M + 1] .

#### 【0375】

工程 12 : N - (1 - シクロペンチル - 5 - [[(3R) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イル] メトキシ] - 6 - メトキシ - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アセトアミドの合成 :

100 mL の丸底フラスコに、N - [1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 5 - [(3R) - ピロリジン - 3 - イルメトキシ] - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アセトアミド (100 mg、0.27 mmol、1.00 当量)、NaBH<sub>3</sub>CN (85 mg、1.35 mmol、5.04 当量)、メタノール (5 mL)、CH<sub>3</sub>CHO (1 mL) を入れた。得られた溶液を 0 で 2 時間攪拌した。得られた溶液を、ジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、真空下で濃縮した。これにより、96 mg (89%) の表題化合物が褐色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES, m/z) : RT = 0.578 min, m/z = 401 [M + 1] .

#### 【0376】

工程 13 : 1 - シクロペンチル - 5 - [[(3R) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イル] メトキシ] - 6 - メトキシ - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - アミンの合成 :

100 mL の丸底フラスコに、N - (1 - シクロペンチル - 5 - [[(3R) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イル] メトキシ] - 6 - メトキシ - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) アセトアミド (120 mg、0.30 mmol、1.00 当量)、ナトリウム (sodium) (100 mg、2.50 mmol、8.34 当量)、エタノール (2 mL)、および水 (2 mL) を入れた。得られた溶液を 80 で 5 時間攪拌した。カラム : X Select C18、19 × 150 mm、5 μm ; 移動相、移動相 A : 水 / 0.05% TFA、移動相 B : ACN ; 検出器、254。これにより、52.4 mg (37%) の表題化合物が淡褐色の油のトリフルオロ酢酸塩として得られた。

#### 【0377】

実施例 10 : 化合物 10 の合成 :

1 - シクロペンチル - 5 - ((1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ) - 6 - メトキシ - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - アミンの合成 :

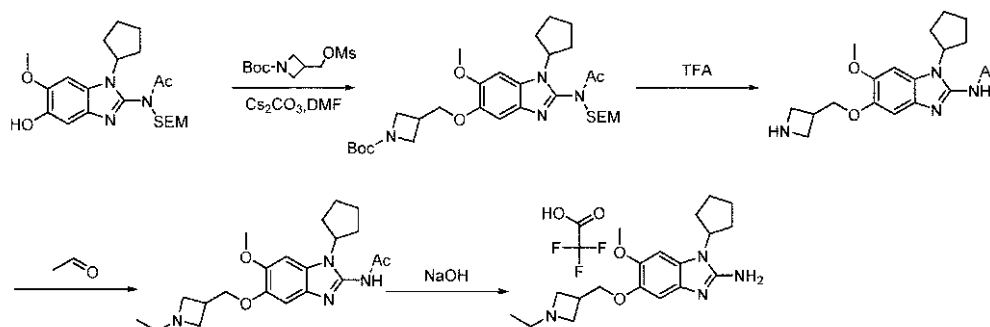
10

20

30

40

## 【化 9 7】



10

工程 1 : *tert*-ブチル 3 - ( [ [ 1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 2 - ( N - [ [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] アセトアミド) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル] オキシ] メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレートの合成 :

10 mL のバイアルに、N - ( 1 - シクロペンチル - 5 - ヒドロキシ - 6 - メトキシ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル) - N - [ [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] アセトアミド ( 600 mg、1.43 mmol、1.00 当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 1.4 g、4.30 mmol、3.00 当量)、*tert*-ブチル 3 - [ (メタンスルホニルオキシ) メチル] アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 455 mg、1.71 mmol、1.20 当量)、N,N - ジメチルホルムアミド ( 2 mL ) を入れた。得られた溶液を 80 °C で 2 時間攪拌した。固体をろ過した。粗生成物を、以下の条件 ( Intel Flash - 1 ) : カラム、C18 シリカゲル ; 移動相、H<sub>2</sub>O / ACN = 100 / 0 から 35 分以内に H<sub>2</sub>O / ACN = 63 / 37 に増加 ; 検出器、UV 254 nm を用いてフラッシュ - 分取 HPLC によって精製した。これにより、596 mg ( 71 % ) の表題化合物が褐色の油として得られた。

20

分析データ : LC - MS : ( ES , m / z ) : RT = 0.980 min , m / z = 589 [ M + 1 ] .

## 【 0 3 7 8 】

工程 2 : N - [ 5 - ( アゼチジン - 3 - イルメトキシ ) - 1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アセトアミドの合成 :

30

100 mL の丸底フラスコに、*tert*-ブチル 3 - ( [ [ 1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 2 - ( N - [ [ 2 - (トリメチルシリル) エトキシ] メチル] アセトアミド) - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 5 - イル] オキシ] メチル) アゼチジン - 1 - カルボキシレート ( 596 mg、1.01 mmol、1.00 当量)、およびトリフルオロ酢酸 ( 5 mL ) を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、360 mg ( 99 % ) の表題化合物が淡黄色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : ( ES , m / z ) : RT = 0.554 min , m / z = 359 [ M + 1 ] .

## 【 0 3 7 9 】

工程 3 : N - [ 1 - シクロペンチル - 5 - [ ( 1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ] - 6 - メトキシ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アセトアミドの合成 :

40

100 mL の丸底フラスコに、N - [ 5 - ( アゼチジン - 3 - イルメトキシ ) - 1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾール - 2 - イル] アセトアミド ( 100 mg、0.28 mmol、1.00 当量)、NaBH<sub>3</sub>CN ( 92 mg、1.46 mmol、5.25 当量)、メタノール ( 5 mL )、および CH<sub>3</sub>CHO ( 1 mL ) を入れた。得られた溶液を 0 °C で 2 時間攪拌した。得られた溶液を、ジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、真空下で濃縮した。これにより、100 mg ( 93 % ) の表題化合物が淡黄色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : ( ES , m / z ) : RT = 0.567 min , m / z = 387 [ M + 1 ] .

50

## 【0380】

工程4：1-シクロペンチル-5-[(1-エチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-アミンの合成

100 mLの丸底フラスコに、N-[1-シクロペンチル-5-[(1-エチルアゼチジン-3-イル)メトキシ]-6-メトキシ-1H-1,3-ベンゾジアゾール-2-イル]アセトアミド(120 mg、0.31 mmol、1.00当量)、ナトリウム(100 mg、2.50 mmol、8.05当量)、エタノール(2 mL)、および水(2 mL)を入れた。得られた溶液を80℃で5時間撹拌した。粗生成物を、以下の条件：カラム、カラム：X Select C18、19\*150 mm、5 μm；移動相、移動相A：水/0.05% TFA、移動相B：ACN；；検出器、254を用いて分取HPLCによって精製した。これにより、71.6 mg(50%)の表題化合物が淡褐色の油のトリフルオロ酢酸塩として得られた。

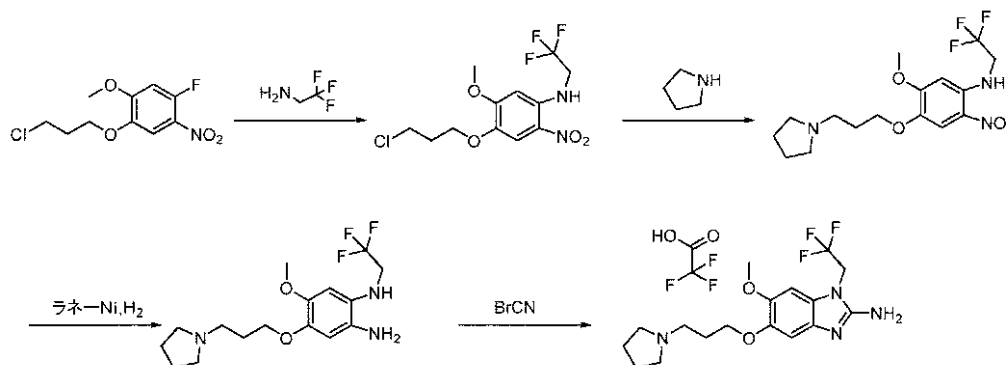
10

## 【0381】

実施例11：化合物11の合成：

6-メトキシ-5-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-アミンの合成：

## 【化98】



20

工程1：4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アニリンの合成：

30

20 mLの丸底フラスコに、1-(3-クロロプロポキシ)-4-フルオロ-2-メトキシ-5-ニトロベンゼン(1.2 g、4.55 mmol、1.00当量)、2,2,2-トリフルオロエタン-1-アミン(9 mL)、DMSO(3 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80℃で4時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件(IntelFlash-1)：カラム、シリカゲル；移動相、メタノール/H<sub>2</sub>O = 1/1；検出器、UV 254 nmを用いてフラッシュ-分取HPLCによって精製した。これにより、500 mg(32%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 1.39 min, m/z = 343 [M+1]。

40

## 【0382】

工程2：5-メトキシ-2-ニトロ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アニリンの合成：

100 mLの丸底フラスコに、4-(3-クロロプロポキシ)-5-メトキシ-2-ニトロ-N-(2,2,2-トリフルオロエチル)アニリン(500 mg、1.46 mmol、1.00当量)、ピロリジン(311 mg、4.37 mmol、3.00当量)、NaI(219 mg、1.00当量)、炭酸カリウム(605 mg、4.38 mmol、3.00当量)、およびACN(10 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80℃で12時間撹拌した。固体をろ過した。粗生成物を、以下の条件(IntelFlash-1)：カラム、シリカゲル；移動相、メタノール/H<sub>2</sub>O = 1/1；検出器、UV 2

50



54 nmを用いてフラッシュ - 分取 HPLC によって精製した。これにより、350 mg (64%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 1.02 min, m/z = 378 [M + 1]。

【0383】

工程3：5 - メトキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ] - 1 - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミンの合成：

100 mL の丸底フラスコに、5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ] - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)アニリン (300 mg、0.79 mmol、1.00 当量)、Raney Ni (500 mg)、メタノール (10 mL)、および水素を入れた。得られた溶液を25 で1.5時間撹拌した。固体をろ過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、200 mg (72%) の表題化合物が無色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.82 min, m/z = 320 [M + 1]。

【0384】

工程4：6 - メトキシ - 5 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ] - 1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - アミンの合成：

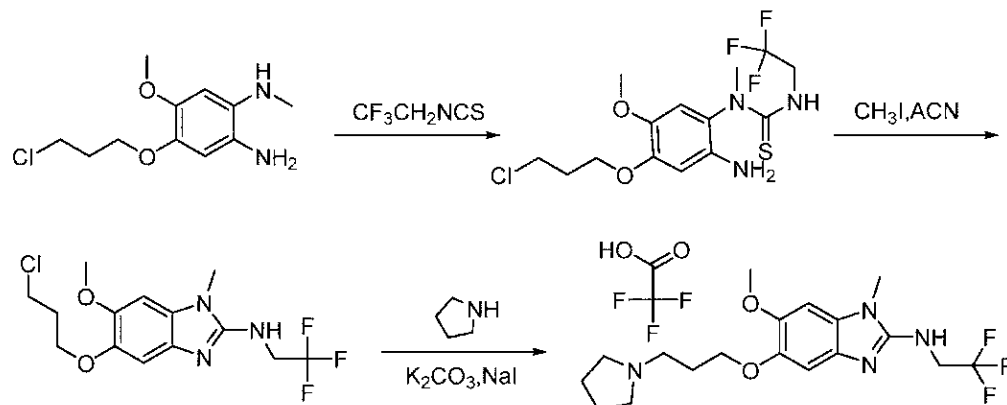
50 mL の丸底フラスコに、5 - メトキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ] - 1 - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)ベンゼン - 1, 2 - ジアミン (150 mg、0.43 mmol、1.00 当量)、臭化窒化炭素 (carbononitridic bromide) (500 mg、4.72 mmol、10.93 当量)、ACN (3 mL)、および水 (9 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、50 で2時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件 (Intel Flash - 1)：カラム、シリカゲル；移動相、メタノール / H<sub>2</sub>O = 1 / 1；検出器、UV 254 nmを用いてフラッシュ - 分取 HPLC によって精製した。これにより、10.3 mg (5%) の表題化合物が褐色の油としてトリフルオロ酢酸塩として得た。

【0385】

実施例12：化合物12の合成

6 - メトキシ - 1 - メチル - 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ) - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - アミンの合成：

【化99】



工程1：1 - [2 - アミノ - 4 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] - 1 - メチル - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チオ尿素の合成：

100 mL の丸底フラスコに、テトラヒドロフラン (10 mL)、および4 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシ - 1 - N - メチルベンゼン - 1, 2 - ジアミン (309 mg、1.26 mmol、1.00 当量)、1, 1, 1 - トリフルオロ - 2 - イソチオシ

アノエタン (213 mg、1.51 mmol、1.20 当量) を入れた。フラスコを、 $N_2$  でパージして維持した。得られた溶液を 80 で 12 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、495 mg (102%) の表題化合物が油として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.360 min, m/z = 386 [M+1].

【0386】

工程 2: 5 - (3 - クロロプロポキシ) - 6 - メトキシ - 1 - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - アミンの合成:

100 mL の丸底フラスコに、ACN (30 mL)、1 - [2 - アミノ - 4 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] - 1 - メチル - 3 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チオ尿素 (495 mg、1.28 mmol、1.00 当量)、およびヨードメタン (218 mg、1.54 mmol、1.20 当量) を入れた。得られた溶液を 20 で 12 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、485 mg (107%) の表題化合物が油として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.155 min, m/z = 352 [M+1].

【0387】

工程 3: 6 - メトキシ - 1 - メチル - 5 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - アミンの合成:

100 mL の丸底フラスコに、ACN (30 mL)、5 - (3 - クロロプロポキシ) - 6 - メトキシ - 1 - メチル - N - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 1H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - アミン (485 mg、1.38 mmol、1.00 当量)、ピロリジン (294 mg、4.13 mmol、3.00 当量)、炭酸カリウム (572 mg、4.14 mmol、3.00 当量)、および NaI (207 mg) を入れた。得られた溶液を 80 で 12 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、以下の条件 (2# - Analyse HPLC - SHIMADZU (HPLC - 10)): カラム、X Bridge Prep OBD C18 カラム、25 × 100 mm 5 μm; 移動相、水 (0.08% TFA) および ACN (3.0% の ACN から 10 分で 8.0% まで); 検出器、10 μm を用いて分取 HPLC によって精製した。これにより、62 mg (9%) の表題化合物が黄色の固体のトリフルオロ酢酸塩として得られた。

【0388】

実施例 13: 化合物 13 の合成:

6 - メトキシ - N - メチル - 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 1 - (テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 2 - アミンの合成:

10

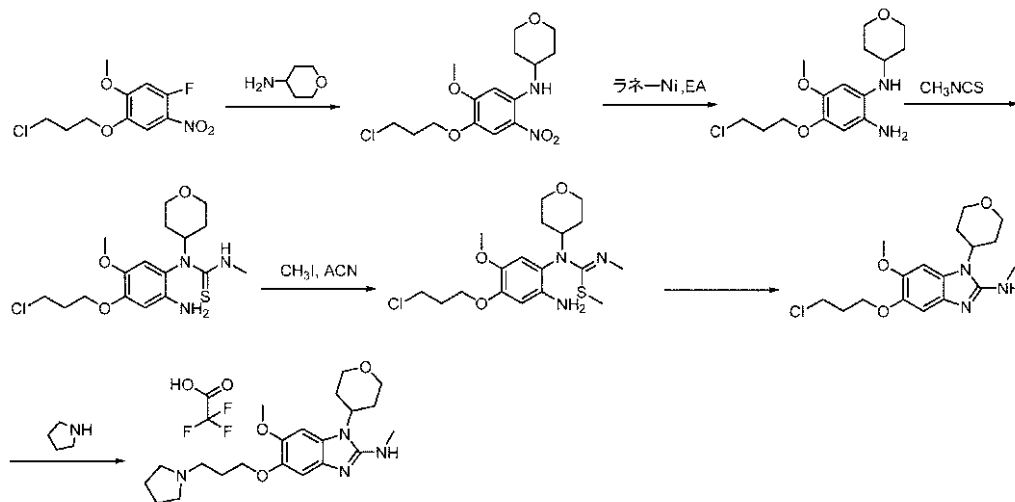
20

30

40

50

## 【化 1 0 0】



10

工程 1：N - [ 4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ] オキサン - 4 - アミンの合成：

20 mL のバイアルに、1 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン ( 1 g、3.79 mmol、1.00 当量 )、オキサン - 4 - アミン ( 461 mg、4.56 mmol、1.20 当量 )、および DMSO ( 10 mL ) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で 6 時間撹拌した。得られた溶液を、酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。粗生成物を、以下の条件 ( IntelFlash - 1 )：カラム、シリカゲル；移動相、PE：EA = 1 / 1；検出器、UV 254 nm を用いてフラッシュ - 分取 HPLC によって精製した。これにより、400 mg ( 31% ) の黄色の固体として得られた。

分析データ：LC - MS：( ES, m/z )：RT = 1.06 min, m/z = 345 [ M + 1 ]。

## 【 0 3 8 9 】

工程 2：4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 5 - メトキシ - N1 - ( テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル ) ベンゼン - 1, 2 - ジアミンの合成：

50 mL の丸底フラスコに、N - [ 4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 5 - メトキシ - 2 - ニトロフェニル ] オキサン - 4 - アミン ( 200 mg、0.58 mmol、1.00 当量 )、ラネー Ni ( 200 mg )、および酢酸エチル ( 10 mL ) を入れた。得られた溶液を 25 で 1 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。

分析データ：LC - MS：( ES, m/z )：RT = 0.96 min, m/z = 315 [ M + 1 ]。

## 【 0 3 9 0 】

工程 3：1 - [ 2 - アミノ - 4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 5 - メトキシフェニル ] - 3 - メチル - 1 - ( オキサン - 4 - イル ) チオ尿素の合成：

50 mL の丸底フラスコに、4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 5 - メトキシ - 1 - N - ( オキサン - 4 - イル ) ベンゼン - 1, 2 - ジアミン ( 150 mg、0.48 mmol、1.00 当量 )、イソチオシアナトメタン ( 42 mg、0.57 mmol、1.20 当量 )、およびテトラヒドロフラン ( 10 mL ) を入れた。得られた溶液を 25 で 12 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、160 mg ( 87% ) の表題化合物が褐色の油として得られた。

分析データ：LC - MS：( ES, m/z )：RT = 1.0 min, m/z = 388 [ M + 1 ]

## 【 0 3 9 1 】

工程 4：メチル ( Z ) - N - ( 2 - アミノ - 4 - ( 3 - クロロプロポキシ ) - 5 - メトキ

20

30

40

50

シフェニル) - N' - メチル - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) カルバムイミドチオエートの合成:

50 mL の丸底フラスコに、1 - [2 - アミノ - 4 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] - 3 - メチル - 1 - (オキサン - 4 - イル) チオ尿素 (160 mg、0.41 mmol、1.00 当量)、ヨードメタン (71 mg、0.50 mmol、1.20 当量)、および ACN (10 mL) を入れた。得られた溶液を 25 で 12 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、150 mg (90%) の表題化合物が淡黄色の油として得られた。

分析データ: LC - MS: (ES, m/z): RT = 1.01 min, m/z = 402 [M + 1].

【0392】

工程 5: 5 - (3 - クロロプロポキシ) - 6 - メトキシ - N - メチル - 1 - (オキサン - 4 - イル) - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - アミンの合成:

50 mL の丸底フラスコに、(Z) - N - [2 - アミノ - 4 - (3 - クロロプロポキシ) - 5 - メトキシフェニル] - N - エチル - N - (オキサン - 4 - イル) (メチルスルファニル) メタンイミドアミド (150 mg、0.37 mmol、1.00 当量)、およびメタノール (10 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、45 で 48 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、120 mg (91%) の表題化合物が淡黄色の油として得られた。

分析データ: LC - MS: (ES, m/z): RT = 0.78 min, m/z = 354 [M + 1].

【0393】

工程 6: 6 - メトキシ - N - メチル - 1 - (オキサン - 4 - イル) - 5 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - アミンの合成:

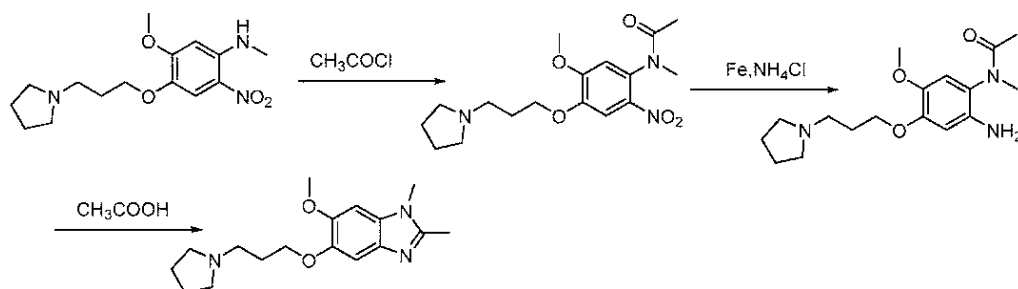
50 mL の丸底フラスコに、5 - (3 - クロロプロポキシ) - 6 - メトキシ - N - メチル - 1 - (オキサン - 4 - イル) - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾール - 2 - アミン (120 mg、0.34 mmol、1.00 当量)、ピロリジン (72 mg、1.01 mmol、1.00 当量)、NaI (51 mg、1.00 当量)、炭酸カリウム (140.7 mg、1.02 mmol、3.00 当量)、および ACN (10 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で 12 時間撹拌した。得られた溶液を、酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。粗生成物を、以下の条件 (IntelFlash - 1): カラム、シリカゲル; 移動相、メタノール: H<sub>2</sub>O = 1 / 1; 検出器、UV 254 nm を用いてフラッシュ - 分取 HPLC によって精製した。これにより、114.5 mg (67%) の表題化合物が褐色の固体のトリフルオロ酢酸塩として得られた。

【0394】

実施例 14: 化合物 21 の合成:

6 - メトキシ - 1, 2 - ジメチル - 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾールの合成:

【化 101】



工程 1: N - [5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - N - メチルアセトアミドの合成:

10

20

30

40

50

100 mLの丸底フラスコに、トルエン(10 mL)、5-メトキシ-N-メチル-2-ニトロ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(300 mg、0.97 mmol、1.00当量)、塩化アセチル(77 mg、0.98 mmol、1.01当量)、およびDIEA(188 mg、1.45 mmol、1.50当量)を入れた。得られた溶液を80℃で2時間撹拌した。得られた混合物を、真空下で濃縮し、次いで酢酸エチル30 mLで希釈した。得られた混合物を3×30 mLのH<sub>2</sub>Oで洗浄した。この混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、830 mg(244%)の表題化合物が油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.581 min, m/z = 352 [M+1] .

【0395】

工程2：N-[2-アミノ-5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]フェニル]-N-メチルアセトアミドの合成：

100 mLの丸底フラスコに、EtOH(10 mL)、N-[5-メトキシ-2-ニトロ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]フェニル]-N-メチルアセトアミド(500 mg、1.42 mmol、1.00当量)、Fe(300 mg)、NH<sub>4</sub>Cl(226 mg、4.23 mmol、2.97当量)、および水(10 mL)を入れた。得られた溶液を90℃で12時間撹拌した。固体をろ過し、得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、400 mg(87%)の表題化合物が油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.514 min, m/z = 322 [M+1] .

【0396】

工程3：6-メトキシ-1,2-ジメチル-5-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]-1H-1,3-ベンゾジアゾールの合成：

100 mLの丸底フラスコに、酢酸(10 mL)およびN-[2-アミノ-5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]フェニル]-N-メチルアセトアミド(400 mg、1.24 mmol、1.00当量)を入れた。得られた溶液を90℃で12時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物(100 mg)を、以下の条件(2#-Analyse HPLC-SHIMADZU(HPLC-10))：カラム、XBridge BEH130 Prep C18 OBDカラム、19×150 mm 5 μm 13 nm；移動相、水(10 MMOL/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)およびACN(27.0%のACNから10分で33.0%まで)；検出器、UV 254/220 nmを用いて分取HPLCによって精製した。これにより、51.1 mg(14%)の表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

【0397】

実施例15：化合物22の合成：

2-シクロペンチル-6-メトキシ-1-メチル-5-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-1H-ベンゾ[d]イミダゾールの合成：

10

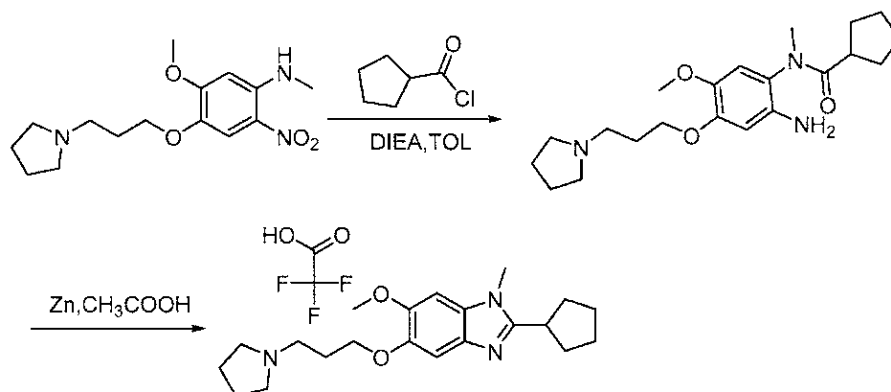
20

30

40

50

## 【化 1 0 2】



10

工程 1：N - [ 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] フェニル ] - N - メチルシクロペンタンカルボキサミドの合成：

100 mL の丸底フラスコに、トルエン ( 30 mL )、シクロペンタンカルボニルクロリド ( 200 mg、1.51 mmol、1.00 当量 )、5 - メトキシ - N - メチル - 2 - ニトロ - 4 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] アニリン ( 1 g、3.23 mmol、2.14 当量 )、および DIEA ( 1 g、7.74 mmol、5.13 当量 ) を入れた。得られた溶液を 80 ° で 12 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた溶液を 20 mL の酢酸エチルで希釈した。得られた混合物を 3 × 30 mL の H<sub>2</sub>O で洗浄した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、1.4 g ( 22.9 % ) の表題化合物が黄色の油として得られた。

20

分析データ：LC - MS：( ES, m/z )：RT = 0.699 min, m/z = 406 [ M + 1 ]。

## 【 0 3 9 8 】

工程 2：2 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 1 - メチル - 5 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 H - 1, 3 - ベンゾジアゾールの合成

250 mL の丸底フラスコに、酢酸 ( 50 mg、0.83 mmol、0.68 当量 )、N - [ 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] フェニル ] - N - メチルシクロペンタンカルボキサミド ( 500 mg、1.23 mmol、1.00 当量 )、および Zn ( 100 mg ) を入れた。得られた溶液を 90 ° で 12 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。固体をろ過した。粗生成物 ( 200 mg ) を、以下の条件 ( 2 # - Analyse HPLC - SHIMADZU ( HPLC - 10 ) )：カラム、XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19 × 250 mm、5 μm；移動相、水 ( 0.05 % TFA ) および ACN ( 5.0 % の ACN から 7 分で 30.0 % まで )；検出器、UV 254 / 220 nm を用いて分取 HPLC によって精製した。これにより、121.1 mg ( 21 % ) の表題化合物がオフホワイトの油のトリフルオロ酢酸塩として得られた。

30

## 【 0 3 9 9 】

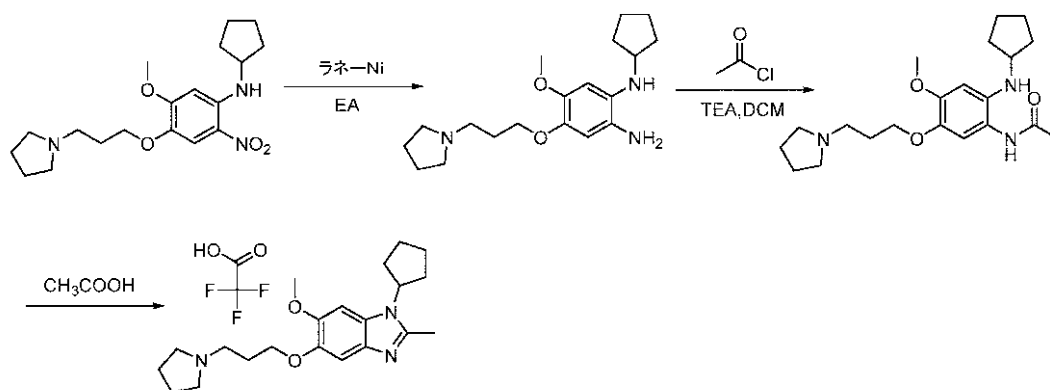
40

実施例 16：化合物 23 の合成：

1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ) - 1 H - ベンゾ [ d ] イミダゾールの合成：

50

## 【化 1 0 3】



10

工程 1：1 - N - シクロペンチル - 5 - メトキシ - 4 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] ベンゼン - 1 , 2 - ジアミンの合成：

100 mL の丸底フラスコに、メタノール ( 30 mL )、N - シクロペンチル - 5 - メトキシ - 2 - ニトロ - 4 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] アニリン ( 240 mg、0.66 mmol、1.00 当量 )、およびラネー Ni ( 30 mg ) を入れた。フラスコを、H<sub>2</sub> でパージして維持した。得られた溶液を 20 で 1 時間撹拌した。固体をろ過した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、160 mg ( 73 % ) の表題化合物が油として得られた。

20

分析データ：LC - MS：( ES , m / z )：RT = 0.542 min , m / z = 334 [ M + 1 ] .

## 【 0 4 0 0】

工程 2：N - [ 2 - ( シクロペンチルアミノ ) - 4 - メトキシ - 5 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] フェニル ] アセトアミドの合成：

100 mL の丸底フラスコに、ジクロロメタン ( 10 mL )、1 - N - シクロペンチル - 5 - メトキシ - 4 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] ベンゼン - 1 , 2 - ジアミン ( 165 mg、0.49 mmol、1.00 当量 )、CH<sub>3</sub>COCl ( 43 mg、0.55 mmol、1.11 当量 )、および TEA ( 150 mg、1.48 mmol、3.00 当量 ) を入れた。得られた溶液を 90 で 12 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これにより、150 mg ( 81 % ) の表題化合物が油として得られた。

30

分析データ：LC - MS：( ES , m / z )：RT = 0.959 min , m / z = 376 [ M + 1 ] .

## 【 0 4 0 1】

工程 3：1 - シクロペンチル - 6 - メトキシ - 2 - メチル - 5 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] - 1 H - 1 , 3 - ベンゾジアゾールの合成：

50 mL の丸底フラスコに、N - [ 2 - ( シクロペンチルアミノ ) - 4 - メトキシ - 5 - [ 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロポキシ ] フェニル ] アセトアミド ( 140 mg、0.37 mmol、1.00 当量 )、および酢酸 ( 10 mL ) を入れた。得られた溶液を 90 で 12 時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物 ( 70 mg ) を、以下の条件 ( 2 # - Analyse HPLC - SHIMADZU ( HPLC - 10 ) )：カラム、XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19 × 250 mm、5 μm；移動相、水 ( 0.05 % TFA ) および ACN ( 5.0 % の ACN から 7 分で 26.0 % まで )；検出器、UV 254 / 220 nm を用いて分取 HPLC によって精製した。21.9 mg の生成物が得られた。これにより、21.9 mg ( 12 % ) の表題化合物が灰色の固体のトリフルオロ酢酸塩として得られた。

40

## 【 0 4 0 2】

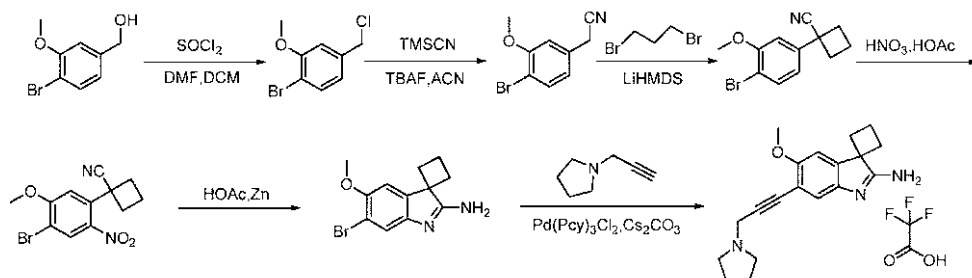
実施例 17：化合物 24 の合成：

5' - メトキシ - 6' - ( 3 - ( ピロリジン - 1 - イル ) プロブ - 1 - イン - 1 - イル ) ス

50

ピロ[シクロブタン - 1, 3' - インドール] - 2' - アミンの合成:

【化104】



10

工程1: 1 - ブロモ - 4 - (クロロメチル) - 2 - メトキシベンゼンの合成:

100 mL の 3 口丸底フラスコに、(4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル)メタノール (1 g、4.61 mmol、1.00 当量)、ジクロロメタン (30 mL)、塩化チオニル (1.64 g、13.90 mmol、3.00 当量)、および N, N - ジメチルホルムアミド (0.2 mL) を入れた。得られた溶液を 20 で 12 時間攪拌した。得られた混合物を 3 × 10 mL の H<sub>2</sub>O で洗浄した。この混合物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。これにより、1 g (92%) の表題化合物が赤色の粗製油として得られた。

分析データ: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.57 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

20

【0403】

工程2: 2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) アセトニトリルの合成:

100 mL の丸底フラスコに、1 - ブロモ - 4 - (クロロメチル) - 2 - メトキシベンゼン (1 g、4.25 mmol、1.00 当量)、ACN (30 mL)、TMSCN (1.26 g、12.73 mmol、3.00 当量)、TBAF (2.22 g、8.49 mmol、2.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、50 で 5 時間攪拌した。粗生成物を、以下の条件 (IntelFlash - 1): カラム、C18 シリカゲル; 移動相、H<sub>2</sub>O: ACN = 50%; 検出器、UV 254 nm を用いてフラッシュ - 分取 HPLC によって精製した。これにより、850 mg (89%) の表題化合物が無色の油として得られた。

30

分析データ: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO - d<sub>6</sub>) 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.94 - 6.84 (m, 1H), 4.02 (t, J = 0.7 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H).

【0404】

工程3: 1 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) シクロブタン - 1 - カルボニトリルの合成:

100 mL の 3 口丸底フラスコに、2 - (4 - ブロモ - 3 - メトキシフェニル) アセトニトリル (610 mg、2.70 mmol、1.00 当量) および テトラヒドロフラン (20 mL) を入れた。この後に、LiHMDS (8.1 mL、3.00 当量) を 0 で、1 mol/L で攪拌しながら滴下して加えた。これに、1, 3 - ジブプロモプロパン (657 mg、3.25 mmol、1.20 当量) を 0 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を、氷/塩浴中で、0 で 4 時間攪拌した。次いで、10 mL の水を添加することによって反応をクエンチした。得られた溶液を、3 × 50 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (5%) と共にシリカゲルカラムに通した。これにより、320 mg (45%) の表題化合物が無色の油として得られた。

40

分析データ: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, メタノール - d<sub>4</sub>) 7.58 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.97 - 6.95 (m

50



, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 2.87 - 2.60 (m, 4 H), 2.52 - 2.30 (m, 1 H), 2.27 - 2.00 (m, 1 H).

【0405】

工程4: 1-(4-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)シクロブタン-1-カルボニトリルの合成:

50 mLの丸底フラスコに、1-(4-ブロモ-3-メトキシフェニル)シクロブタン-1-カルボニトリル(320 mg、1.20 mmol、1.00 当量)、酢酸アセチル(3 mL)、酢酸(3 mL)、HNO<sub>3</sub>(351 mg、5.57 mmol、3.00 当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、60 で12時間撹拌した。粗生成物を、以下の条件(IntelFlash-1): カラム、C18シリカゲル; 移動相、H<sub>2</sub>O: ACN = 55%; 検出器、UV 254 nmを用いてフラッシュ-分取HPLCによって精製した。これにより、160 mg(43%)の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

10

分析データ: <sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 8.35 (s, 1 H), 7.14 (s, 1 H), 4.07 (s, 3 H), 2.91 - 2.56 (m, 4 H), 2.43 - 2.17 (m, 1 H), 1.94 - 1.88 (m, 1 H).

【0406】

工程5: 6'-ブロモ-5'-メトキシスピロ[シクロブタン-1, 3'-インドール]-2'-アミンの合成:

50 mLの丸底フラスコに、1-(4-ブロモ-5-メトキシ-2-ニトロフェニル)シクロブタン-1-カルボニトリル(160 mg、0.51 mmol、1.00 当量)、酢酸(5 mL)、およびZn(167.7 mg、2.58 mmol、5.00 当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で12時間撹拌した。固体をろ過した。粗生成物を、以下の条件(IntelFlash-1): カラム、シリカゲルC18; 移動相、H<sub>2</sub>O: ACN = 20%; 検出器、UV 254 nmを用いてフラッシュ-分取HPLCによって精製した。これにより、150 mg(104%)の表題化合物が褐色の固体として得られた。

20

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.961 min, m/z = 281 [M+1].

【0407】

工程6: 5'-メトキシ-6'-(3-(ピロリジン-1-イル)プロプ-1-イン-1-イル)スピロ[シクロブタン-1, 3'-インドール]-2'-アミンの合成:

30

不活性窒素雰囲気下でパージして維持した50 mLの丸底フラスコに、6'-ブロモ-5'-メトキシスピロ[シクロブタン-1, 3'-インドール]-2'-アミン(140 mg、0.50 mmol、1.00 当量)、1-(プロプ-2-イン-1-イル)ピロリジン塩酸塩(87 mg、0.60 mmol、1.10 当量)、Pd(PCy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>(73.8 mg、0.10 mmol、0.20 当量)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(489 mg、1.50 mmol、3.00 当量)、およびDMSO(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で12時間撹拌した。固体をろ過した。粗生成物を、以下の条件(2#-Analyse HPLC-SHIMADZU(HPLC-10)): カラム、XBridge Prep C18 OBDカラム、19×150 mm 5 μm; 移動相、水(10 mmol/L NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>)およびACN(20.0%のACNから10分で35.0%まで); 検出器、UV 254/220 nmを用いて分取HPLCによって精製した。これにより、23.1 mg(15%)の表題化合物がオフホワイトの固体のトリフルオロ酢酸塩として得られた。

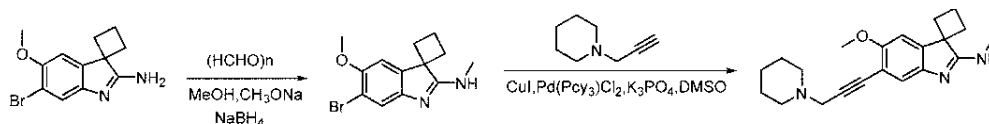
40

【0408】

実施例18: 化合物75の合成:

5'-メトキシ-6'-(3-(ピロリジン-1-イル)プロプ-1-イン-1-イル)スピロ[シクロブタン-1, 3'-インドール]-2'-アミンの合成:

## 【化 1 0 5】



工程 1：6'-プロモ-5'-メトキシ-N-メチルスピロ[シクロブタン-1,3'-インドール]-2'-アミンの合成

50 mL の丸底フラスコに、メタノール (10 mL) 中、6-プロモ-5-メトキシ-5-ジヒドロスピロ[シクロブタン-1,3-インドール]-2-アミン (200 mg、0.71 mmol、1.00 当量) の溶液、ナトリウムメチラート / MeOH (643 mg、5.00 当量)、(HCHO)<sub>n</sub> (107 mg、5.00 当量) を入れ、70 で 5 時間撹拌した。次いで、NaBH<sub>4</sub> (271 mg、7.16 mmol、10.00 当量) を添加した。得られた溶液を 70 で 2 日間撹拌した。得られた混合物を真空中で濃縮した。残渣を、ACN / H<sub>2</sub>O (0.05 % NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) (1 / 1) と共にシリカゲルカラムに通した。これにより、115 mg (55 %) の標的化合物が黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.964 min; m/z = 295 [M + 1]。

## 【0409】

工程 2：5'-メトキシ-N-メチル-6'-(3-(ピペリジン-1-イル)プロプ-1-イン-1-イル)スピロ[シクロブタン-1,3'-インドール]-2'-アミンの合成

20 mL の丸底フラスコに、6-プロモ-5-メトキシ-N-メチルスピロ[シクロブタン-1,3-インドール]-2-アミン (100 mg、0.34 mmol、1.00 当量)、1-(プロプ-2-イン-1-イル)ピペリジン (50 mg、0.41 mmol、1.20 当量)、CuI (10 mg、0.05 mmol、0.15 当量)、Pd(PCy<sub>3</sub>)Cl<sub>2</sub> (50 mg)、K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (330 mg、1.55 mmol、4.59 当量)、DMSO (8 mL) を入れた。得られた溶液を 100 で一晩撹拌した。粗生成物を、以下の条件：Kinetex EVO C18 カラム、21.2 × 150.5 μm; 移動相、水 (10 mM NH<sub>4</sub>HCO<sub>3</sub>) および ACN (10.0 % の ACN から 7 分で 27.0 % まで); 検出器、UV 254 / 220 nm を用いて分取 HPLC によって精製した。これにより、36.9 mg (24 %) の表題化合物がオフホワイトの固体のトリフルオロ酢酸として得られた。

## 【0410】

他の化合物を同様の方法で合成し、その特性評価データを以下の表 2 に列挙する。

## 【0411】

10

20

30

40

50

【表 2 8】

表2

化合物 番号	データ
1	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 0.88 min; $m/z$ = 291.10 [M+1]. $^1\text{H-NMR}$ : (メタノール- $d_4$ , ppm): $\delta$ 7.06 (s, 2H), 4.18 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 - 3.75 (m, 2H), 3.59 - 3.48 (m, 2H), 3.37-3.06 (m, 2H), 2.46 - 2.05 (m, 4H), 2.30 - 2.05 (m, 2H).
2	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 0.88 min; $m/z$ = 305.20 [M+1]. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.21 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.19 (t, $J$ = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.82 - 3.80 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.49 (t, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 3.17 - 3.15 (m, 2H), 2.25-2.01 (m, 6H).
3	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 1.08 min; $m/z$ = 359 [M+1]. $^1\text{H-NMR}$ : (メタノール- $d_4$ , ppm): $\delta$ 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.21 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.91 - 3.78 (m, 2H), 3.50 (t, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 2.45 - 2.03 (m, 12H), 1.97 - 1.78 (m, 2H).
5	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 0.880 min; $m/z$ = 360.3 [M+1]. $^1\text{H-NMR}$ : ( $\text{CDCl}_3$ , ppm): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.40 (s, 1H), 6.78 (s, 1H), 4.33 - 3.94 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 2.88 - 2.62 (m, 6H), 2.29 - 1.98 (m, 4H), 1.95 - 1.77

10

20

【 0 4 1 2 】

30

40

50

【表 2 9】

	(m, 4H), 1.51 – 1.26 (m, 2H).
6	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 1.34 min, $m/z$ = 308 [M+1]. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.23 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.09 (t, $J$ = 6.1 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.85-2.75 (m, 3H), 2.70-2.60(m, 4H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.93 – 1.82 (m, 4H).
7	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT=0.901 min, $m/z$ =346.2 [M+1]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.19 (s, 1H), 6.93 (s, 1H), 4.38 – 4.23 (m, 2H), 4.19 (t, $J$ = 5.6 Hz, 2H), 4.12 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 3.99 (d, $J$ = 9.2 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.85 – 3.77 (m, 2H), 3.48 (t, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 3.21 – 3.12 (m, 2H), 2.59 – 2.47 (m, 2H), 2.34 – 2.26 (m, 2H), 2.26 – 2.16 (m, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 3H).
8	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 0.826 min, $m/z$ = 319 [M+1]. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.22 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.20 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 4.02 – 3.93 (s, 3H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.50 (t, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 3.21-3.06 (m, 5H), 2.37 – 2.01 (m, 6H).
9	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT=1.031 min, $m/z$ = 359 [M+1]. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.12 (d, $J$ = 3.9 Hz, 1H), 7.04 (d, $J$ = 1.3 Hz, 1H), 4.82 (q, $J$ = 8.7 Hz, 1H), 4.20 – 3.64 (m, 7H), 3.44 – 2.85 (m, 5H), 2.51 – 1.75 (m, 10H), 1.38 (t, $J$ = 7.3 Hz, 3H).
10	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT=1.021 min, $m/z$ =345 [M+1]. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.17 (d, $J$ = 20.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 4.94 – 4.76 (m, 1H), 4.53 – 4.32 (m, 2H), 4.26 – 3.90 (m, 7H), 3.52 – 3.32 (m, 2H), 3.30 – 3.19 (m, 1H), 2.33 – 1.99 (m, 6H), 1.96 – 1.76 (m, 2H), 1.32 – 1.16 (m, 3H).
11	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT= 1.05 min, $m/z$ = 373 [M+1]. $^1\text{H-NMR}$ : (メタノール- $d_4$ , ppm): $\delta$ 7.33 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 5.23 – 5.04 (m, 2H), 4.21 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.49 (t, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 3.24 – 3.09 (m, 2H), 2.37 – 2.00 (m, 6H).
12	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 2.30 min, $m/z$ = 387 [M+1]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.28 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.32 – 4.18 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.85 – 3.75 (m, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.50 (t, $J$ = 7.2 Hz, 2H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 2.35 – 1.98(m, 6H).
13	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT= 1.04 min, $m/z$ = 389 [M+1]. $^1\text{H -NMR}$ : (メタノール- $d_4$ , ppm): $\delta$ 7.26 (s, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.67 – 4.53 (m, 1H), 4.22 – 4.15 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.70 – 3.44 (m, 4H), 3.21 – 3.12(m, 5H), 2.50 – 2.42 (m, 2H), 2.38 – 2.01 (m, 6H), 1.96 – 1.83 (m, 2H).
18	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT= 0.97 min, $m/z$ = 389 [M+1]. $^1\text{H-NMR}$ : (メタノール- $d_4$ , ppm): $\delta$ 7.25 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.19 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 4.10 – 3.90 (m, 7H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.55 – 3.28 (m, 4H), 3.24 – 3.09 (m, 2H), 2.37 – 2.02 (m, 7H), 1.60 – 1.42 (m, 4H).
19	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT= 0.99 min, $m/z$ = 333 [M+1]. $^1\text{H-NMR}$ : (メタノール- $d_4$ , ppm): $\delta$ 7.23 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.84 – 4.72 (m, 1H), 4.19 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.89 – 3.80 (m, 2H), 3.49 (t, $J$ = 7.1 Hz, 2H), 3.24 – 3.09 (m, 2H), 2.37 – 2.00 (m, 6H), 1.67 (d, $J$ = 6.9 Hz, 6H).
21	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 1.764 min, $m/z$ = 304 [M+1]. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.09 (d, $J$ = 27.2 Hz, 2H), 4.09 (t, $J$ = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 2.81 – 2.73 (m, 2H), 2.71 – 2.62 (m, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 4H).
22	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 1.036 min, $m/z$ = 358 [M+1]. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.46 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.26 (t, $J$ = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (d, $J$ =

10

20

30

40

【 0 4 1 3 】

50

【表 3 0】

	2.4 Hz, 6H), 3.90 – 3.65 (m, 3H), 3.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27 – 3.08 (m 2H), 2.46 – 2.16 (m, 6H), 2.15 – 1.79 (m, 8H).
23	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 1.655 min, $m/z = 358$ [M+1]. $^1\text{H}$ -NMR: $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.28 (d, $J = 19.2$ Hz, 2H), 5.31 – 5.12 (m, 1H), 4.26 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.83 – 3.75 (m, 2H), 3.50 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.22 – 3.11 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.41 – 2.03 (m, 12H), 1.98 – 1.79 (m, 2H).
24	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 0.917 min, $m/z = 310.2$ [M+1]. $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.53 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.98 – 3.54 (m, 2H), 3.32 – 3.30 (m, 2H), 2.89 – 2.75 (m, 2H), 2.72 – 2.56 (m, 3H), 2.41 – 2.25 (m, 1H), 2.25 – 2.05 (m, 4H).
25	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 1.26 min, $m/z = 321$ [M+1]. $^1\text{H}$ -NMR: (メタノール- $d_4$ , ppm): $\delta$ 7.22 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 4.37 – 4.14 (m, 5H), 4.12 – 3.94 (m, 5H), 3.64 (s, 3H), 3.52 (d, $J = 3.3$ Hz, 1H), 3.41 – 3.24 (m, 1H), 3.14 (s, 3H), 2.60 – 2.54 (m, 1H), 2.56 – 2.41 (m, 1H).
26	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 0.85 min, $m/z = 335$ [M+1]. $^1\text{H}$ -NMR: (メタノール- $d_4$ , ppm): $\delta$ 7.21 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 4.45 – 4.28 (m, 1H), 4.15 – 3.99 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.77 (td, $J = 8.8, 7.0, 3.4$ Hz, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.53 – 3.39 (m, 2H), 3.18 – 3.02 (m, 5H), 2.25 – 2.03 (m, 4H).
27	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 0.952 min, $m/z = 333.2$ [M+1]. $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.22 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.55 – 3.47 (m, 5H), 3.21 – 3.12 (m, 2H), 2.33 – 2.19 (m, 4H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
28	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 1.670 min, $m/z = 347.2$ [M+1]. $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.21 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.94 – 3.90 (m, 1H), 3.86 – 3.79 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.22 – 3.11 (m, 2H), 2.34 – 2.17 (m, 4H), 2.14 – 2.05 (m, 2H), 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 6H).
29	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 0.972 min, $m/z = 389.2$ [M+1]. $^1\text{H}$ NMR (400 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.23 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.11 – 4.02 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.86 – 3.77 (m, 3H), 3.68 (s, 3H), 3.61 – 3.46 (m, 4H), 3.22 – 3.12 (m, 2H), 2.33 – 2.16 (m, 4H), 2.15 – 2.00 (m, 4H), 1.85 – 1.73 (m, 2H).
30	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 1.079 min, $m/z = 373.2$ [M+1]. $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, $J = 1.5$ Hz, 1H), 4.20 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 4.11 – 4.00 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.50 (t, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.23 – 3.10 (m, 2H), 2.34 – 2.03 (m, 8H), 1.87 (m, 2H), 1.81 – 1.65 (m, 4H).
31	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 0.919 min, $m/z = 349$ [M+1]. $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 4.05 – 3.85 (m, 5H), 3.52 – 3.37 (m, 5H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.72 – 2.58 (m, 5H), 1.90 – 1.77 (m, 4H), 1.29 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H).
32	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 0.960 min, $m/z = 363$ [M+1]. $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 6.98 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.20 – 3.85 (m, 7H), 3.48 (s, 3H), 2.84 (dd, $J = 12.7, 4.0$ Hz, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 5H), 1.83 (p, $J = 3.3$ Hz, 4H), 1.30 (d, $J = 6.5$ Hz, 6H).
33	LC-MS: (ES, $m/z$ ): RT = 1.039 min, $m/z = 389$ [M+1]. $^1\text{H}$ NMR (300 MHz, メタノール- $d_4$ ) $\delta$ 6.99 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 4.26 – 4.05 (m, 2H), 4.05 – 3.85 (m,

10

20

30

40

【 0 4 1 4 】

50

【表 3 1】

	5H), 3.49 (s, 3H), 2.83 (dd, J = 12.7, 4.0 Hz, 1H), 2.74 – 2.60 (m, 5H), 2.17 – 2.02 (m, 2H), 1.90 – 1.51 (m, 10H).	
34	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.995 min, m/z=375 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 6.98 (s, 1H), 6.88 (s, 1H), 4.19 – 4.05 (m, 1H), 4.05 – 3.86 (m, 5H), 3.51 (s, 3H), 3.26 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.84 (dd, J = 12.7, 4.1 Hz, 1H), 2.77 – 2.61 (m, 5H), 1.89 – 1.75 (m, 4H), 1.27 – 1.13 (m, 1H), 0.61 – 0.48 (m, 2H), 0.36 – 0.25 (m, 2H).	
35	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.933 min, m/z=405 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 6.98 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.20 – 3.82 (m, 9H), 3.64 – 3.47 (m, 5H), 2.84 (dd, J = 12.7, 4.1 Hz, 1H), 2.75 – 2.61 (m, 5H), 2.11 – 1.99 (m, 2H), 1.89 – 1.77 (m, 4H), 1.74 – 1.54 (m, 2H).	10
36	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.964 min, m/z = 347 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.23 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.74 – 4.62 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 – 3.14 (m, 2H), 3.13 (s, 3H), 2.36 – 2.00 (m, 6H), 1.66 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	
37	LC-MS: (ES, m/z): RT = 4.695 min; m/z = 318 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.54 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.76 – 3.39 (m, 11H), 3.17 (s, 3H), 2.14 (q, J = 7.0 Hz, 4H).	
39	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.649 min, m/z = 347.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.23 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.25 – 4.14 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.56 – 3.46 (m, 4H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 2.34 – 2.17 (m, 4H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.39 (t, 6H).	20
40	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.402 min; m/z = 346 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.65 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.76 – 4.73 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.69 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.67 – 3.56 (m, 2H), 3.16 (s, 5H), 2.22 (s, 2H), 2.14 – 2.06 (m, 2H), 1.69 (d, J = 3.3 Hz, 6H).	
41	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.804 min; m/z = 332 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.53 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.22 – 4.18 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.77 – 3.53 (m, 5H), 3.46 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.15 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 1.41-1.38 (m, 3H).	
42	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.965 min; m/z = 333 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.23 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 4.26 – 4.10 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.89 – 3.76 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.29 – 3.01 (m, 5H), 2.47 – 2.23 (m, 4H), 2.22 – 2.02 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	30
75	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.935 min, m/z = 338.0 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.55 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.74 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.21 (s, 3H), 3.13 (t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.71 – 2.56 (m, 3H), 2.40 – 2.29 (m, 1H), 2.05 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 1.96 – 1.75 (m, 3H), 1.65 – 1.50 (m, 1H).	

## 【0 4 1 5】

実施例 19 : 化合物精製のための HPLC 方法

HPLC によって精製される化合物および中間体は以下に記載の方法を使用した :

方法 A . カラム : IntelFlash - 1、C18 シリカゲル ; 検出器、UV 254 nm

A . 移動相、H<sub>2</sub>O / CAN

A MeOH. 移動相、メタノール

A Grad. (IntelFlash - 1) : 移動相、H<sub>2</sub>O / ACN = 100 / 0 から 30 分以内に H<sub>2</sub>O / ACN = 30 / 70 に増加

A 1 : 1. 移動相、ACN / H<sub>2</sub>O = 1 / 1

A DCM / MeOH. 移動相、DCM / MeOH

10

20

30

40

50

- A E A / P E。移動相、E A / P E
- 【0416】  
 方法B．カラム、X B r i d g e P r e p C 1 8 O B Dカラム、30×100mm、5μm；検出器、UV 254nm  
 B H C l。移動相、水(0.05%のH C l)およびA C N(勾配)  
 B T F A。移動相、水(0.05%のT F A)およびA C N(勾配)  
 B N H 4 H C O 3。移動相、10mmol N H 4 H C O 3およびA C Nを含む水(勾配)
- 【0417】  
 方法B．カラム、X B r i d g e P r e p C 1 8 O B Dカラム、30×100mm、5μm；検出器、UV 254nm  
 C H C l。移動相、水(0.05%のH C l)およびA C N(勾配)  
 C T F A。移動相、水(0.1%のT F A)およびC A N(勾配)  
 C N H 3。移動相、水(0.05%のN H 3 - H 2 O)およびA C N(勾配)  
 C N H 4 H C O 3。移動相、10mmolのN H 4 H C O 3およびA C Nを含む水(勾配)
- 【0418】  
 方法D．カラム、X S e l e c t C S H P r e p C 1 8 O B Dカラム、19×250mm、5μm；検出器、uv 254nm  
 D H C l。移動相、水(0.05%のH C l)およびA C N(勾配)；  
 D T F A。移動相、水(0.06%のT F A)およびA C N(勾配)；検出器254nm。  
 D N H 3。移動相、水(0.05%のN H 3 - H 2 O)およびA C N(20.0%のA C Nから7分で60.0%まで)；検出器、UV 254nm  
 D N H 4 H C O 3。移動相、10mmolのN H 4 H C O 3およびC A Nを含む水(勾配)
- 【0419】  
 方法E．カラム：X S e l e c t C 1 8、19×150mm、5μm；移動相A：水/0.05%のH C l、移動相B：A C N；検出器254nm。
- 【0420】  
 方法F．カラム：X B r i d g e R P、19×150mm、5μm；検出器254nm。  
 F H C l。移動相 水(0.05%のH C l)およびA C N(勾配)  
 F T F A。移動相 水(0.05%のT F A)およびA C N(勾配)  
 F N H 3。移動相、水(0.05%のN H 3 - H 2 O)およびA C N(20.0%のA C Nから7分で60.0%まで)；検出器、UV 254nm
- 【0421】  
 方法G．カラム：G e m i n i s o N X C 1 8 A X A I P a c k e d、21.2×150mm 5μm；検出器、UV 254nm。  
 G H C l 移動相、水(0.05%のH C l)およびA C N(3.0%のA C Nから10分で10.0%まで)  
 G N H 4 H C O 3。移動相、10mmolのN H 4 H C O 3およびA C Nを含む水(勾配)
- 【0422】  
 方法H．カラム：S u n f i r e P r e p C 1 8 O B Dカラム、10μm、19×250mm；移動相、水(0.05%のH C l)およびメタノール(3.0%のメタノール-8分で20.0%まで)；検出器、UV 254nm。
- 【0423】  
 方法キラルI．I C．カラム：C h i r a l p a k I C、2×25cm、5μm；移動相、H e x 0.1%のD E A - およびI P A - (21分間25.0%のI P Aを保持)

; 検出器、UV 220 / 254 nm。

【0424】

方法キラルJ. ID. カラム: Chiralpak ID-2、2×25 cm、5 μm; 移動相、Hex (0.1%のDEA) - およびエタノール - (14分間50.0%のエタノールを保持); 検出器、UV 220 / 254 nm

【0425】

方法キラルK. IB4. カラム: Chiralpak IB4. 6×250、5 μm HPLC Chiral-A (IB) 001 IB00CE-LA026; 移動相、Hex (0.1%のDEA): EtOH = 50:50; 検出器、254 nm

【0426】

方法キラルL. IF. カラム: CHIRALPAK IF、2×25 cm、5 μm; 移動相、Hex (0.2%のDEA) - およびIPA - (22分間30.0%のIPAを保持); 検出器、UV 220 / 254 nm

【0427】

実施例20: 生物活性アッセイ

材料および機器:

Vivaによって合成された組み換え精製ヒトEHMT2 913-1193 (55 μM)を、全ての実験に使用した。ピオチン化ヒストンペプチドは、Biopetideによって合成され、95%超の純度になるまでHPLC精製された。ストレプトアビジンフラッシュプレートおよびシールを、PerkinElmerから購入し、384ウェルV底ポリプロピレンプレートを、Greinerから購入した。<sup>3</sup>H-標識S-アデノシルメチオニン(<sup>3</sup>H-SAM)を、80 Ci/mmolの比放射能で、American Radiolabeled Chemicalsから入手した。非標識SAMおよびS-アデノシルホモシステイン(SAH)を、それぞれAmerican Radiolabeled ChemicalsおよびSigma-Aldrichから入手した。フラッシュプレートを、0.1%のTweenを含むBiotek ELx-405中で洗浄した。384ウェルフラッシュプレートおよび96ウェルフィルタ結合プレートを、Top Countマイクロプレートリーダー(PerkinElmer)で読み取った。化合物の連続希釈を、Freedom EVO(Tecan)で行い、Thermo Scientific Matrix PlateMate(Thermo Scientific)を用いてアッセイプレートにスポットした。試薬混合物を、Multidrop Combi(Thermo Scientific)によって加えた。

【0428】

MDA-MB-231細胞株を、ATCC(Manassas, VA, USA)から購入した。RPMI/Glutamax培地、ペニシリン-ストレプトマイシン、熱不活性化ウシ胎仔血清、およびD-PBSを、Life Technologies(Grand Island, NY, USA)から購入した。Odysseyブロッキングバッファー、800CWヤギ抗マウスIgG(H+L)抗体、およびLicor Odyssey Infrared Scannerを、Licor Biosciences(Lincoln, NE, USA)から購入した。H3K9me2マウスモノクローナル抗体(Cat # 1220)を、Abcam(Cambridge, MA, USA)から購入した。16%のパラホルムアルデヒドを、Electron Microscopy Sciences(Hatfield, PA, USA)から購入した。MDA-MB-231細胞を、完全増殖培地(10%のv/vの熱不活性化ウシ胎仔血清が補充されたRPMI)中で維持し、5%のCO<sub>2</sub>下で、37℃で培養した。UNC0638を、Sigma-Aldrich(St. Louis, MO, USA)から購入した。

【0429】

様々なインビトロまたはインビボの生物学的アッセイが、本開示の化合物の効果の検出に適し得る。これらのインビトロまたはインビボの生物学的アッセイとして、限定されるものではないが、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子

10

20

30

40

50



アッセイ、インビトロ細胞生存率アッセイ、および本明細書に記載のアッセイを挙げることができる。

#### 【0430】

ヒストンペプチド基質についてのEHMT2酵素アッセイのための一般的な手順。

試験化合物の10点曲線を、2.5 mMから開始して、DMSO中の連続3倍希釈を用いてFreedom EVO (Tecan)において行った(化合物の最終的な最高濃度は、50  $\mu$ Mであり、DMSOは、2%であった)。阻害剤希釈系列の1  $\mu$ Lのアリコート、Thermo Scientific Matrix Plate Mate (Thermo Scientific)を用いてポリプロピレン384ウェルV底プレート(Greiner)にスポットした。100%の阻害対照(inhibition control)は、1 mMの最終濃度の製品阻害剤S-アデノシルホモシステイン(SAH、Sigma-Aldrich)からなっていた。化合物を、1倍アッセイバッファー(20 mMのピシン[pH 7.5]、0.002%のTween 20、0.005%のウシ皮膚ゼラチンおよび1 mMのTCEP)中のウェル当たり40  $\mu$ Lの0.031 nMのEHMT2(組み換え精製ヒトEHMT2 913-1193、Viva)と共に30分間インキュベートした。アッセイバッファー、<sup>3</sup>H-SAM(<sup>3</sup>H-標識S-アデノシルメチオニン、American Radiolabeled Chemicals、80 Ci/mmolの比放射能)、非標識SAM(American Radiolabeled Chemicals)、およびC末端ピオチンを含むヒストンH3残基1~15を表すペプチド(C末端アミドキャッピングされたリジンに付加され、Biopetideによって合成され、95%超の純度になるまでHPLC精製された)を含む、ウェル当たり10  $\mu$ Lの基質混合物を加えて、反応を開始させた(両方の基質が、「平衡条件(balanced condition)」と呼ばれるアッセイフォーマットであるそれらのそれぞれのK<sub>m</sub>値で最終反応混合物中に存在していた)。反応物を、室温で60分間インキュベートし、ウェル当たり10  $\mu$ Lの400  $\mu$ Mの非標識SAMでクエンチし、次に、384ウェルストレプトアビジンフラッシュプレート(PerkinElmer)に移し、60分後に0.1%のTweenでBiotek ELx-405ウェルウォッシャーにおいて洗浄した。384ウェルフラッシュプレートを、TopCountマイクロプレートリーダー(PerkinElmer)で読み取った。

#### 【0431】

MDA-MB-231 HEK9me2インセルウェスタンアッセイ(in-cell Western Assay)のための一般的な手順。

化合物(100 nL)を、384ウェル細胞プレートに直接加えた。MDA-MB-231細胞(ATCC)を、ウェル当たり50  $\mu$ Lで、ポリ-D-リジン被覆384ウェル細胞培養プレートへのウェル当たり3,000個の細胞の濃度で、アッセイ培地(10% v/vの熱不活性化ウシ胎仔血清および1%のペニシリン/ストレプトマイシン(Life Technologies)が補充されたRPMI/Glutamax)中に播種した。プレートを、37、5%のCO<sub>2</sub>で48時間にわたってインキュベートした(BD Biosciences 356697)。プレートを、室温で30分間インキュベートし、次に、37、5%のCO<sub>2</sub>でさらに48時間インキュベートした。インキュベーションの後、PBS中のウェル当たり50  $\mu$ Lの8%のパラホルムアルデヒド(Electron Microscopy Sciences)をプレートに加え、室温で20分間インキュベートした。プレートを、Biotek 406プレートウォッシャーに移し、ウェル当たり100  $\mu$ Lの洗浄緩衝液(0.3%のTriton X-100(v/v)を含む1x PBS)で2回洗浄した。次に、ウェル当たり60  $\mu$ LのOdysseyブロッキングバッファー(Licor Biosciences)を、各プレートに加え、室温で1時間インキュベートした。ブロッキングバッファーを除去し、0.1%のTween 20(v/v)を含むOdysseyバッファー中の1:800に希釈された20  $\mu$ Lのモノクローナル一次抗体-H3K9me2(Abcam)を加え、プレートを、4で一晩(16時間)インキュベートした。プレートを、ウェル当たり100  $\mu$ Lの洗浄緩衝

液で5回洗浄した。次に、ウェル当たり20 µLの二次抗体を加え(1:500 800 CW口バ抗マウスIgG(H+L)抗体(Licor Biosciences)、0.1%のTween 20(v/v)を含むOdysseyバッファー中の1:1000 DRAQ5(Cell Signaling Technology))、室温で1時間インキュベートした。プレートをウェル当たり100 µLの洗浄緩衝液で5回、次に、ウェル当たり100 µLの水で2回洗浄した。プレートを室温で乾燥させ、次に、700 nmおよび800 nmの波長で積分強度を測定するLicor Odyssey Infrared Scanner(Licor Biosciences)で撮像した。Both 700および800チャンネルの両方を走査した。

【0432】

阻害率%の計算。

まず、各ウェルの比率を下式によって求めた。

【数1】

$$\left( \frac{H3K9me2 800nm \text{ 値}}{DRAQ5 700nm \text{ 値}} \right)$$

【0433】

各プレートは、DMSOのみの処理(最小阻害)の14の対照ウェル、ならびに対照化合物UNC0638(バックグラウンドウェル)で処理された最大阻害のための14の対照ウェル(バックグラウンドウェル)を含んでいた。

【0434】

各ウェルについての比率値の平均を計算し、それを用いて、プレートにおいて各試験ウェルについての阻害率パーセントを求めた。対照化合物を、1 µMから開始する合計で10の試験濃度についてDMSO中で3倍に連続希釈した。阻害率パーセントを以下のとおり計算した。

【数2】

$$\text{阻害率パーセント} = 100 - \left( \left( \frac{(\text{個々の試験サンプル比}) - (\text{バックグラウンド平均比})}{(\text{最小阻害比}) - (\text{バックグラウンド平均比})} \right) * 100 \right)$$

【0435】

化合物の1つの濃度につき3通りのウェルを用いて、IC<sub>50</sub>曲線を作成した。IC<sub>50</sub>は、測定されたメチル化が、用量反応曲線から内挿した際に50%阻害される、化合物の濃度である。以下の式によって、非線形回帰(可変傾き-4パラメータフィットモデル)を用いてIC<sub>50</sub>値を計算した。

【数3】

$$\text{阻害率\%} = \text{ボトム} + \left( \frac{\text{トップ}-\text{ボトム}}{(1 + (IC_{50}/[I])^n)} \right)$$

式中、トップは、100%で固定され、ボトムは、0%に固定され、[I] = 阻害剤の濃度であり、IC<sub>50</sub> = 半数阻害濃度であり、n = ヒル傾きである。

【0436】

IC<sub>50</sub>値は、以下の表3に列挙される(「A」は、IC<sub>50</sub> < 100 nMを意味し; 「B」は、100 nM ~ 1 µMの範囲のIC<sub>50</sub>を意味し; 「C」は、> 1 µM ~ 10 µMの範囲のIC<sub>50</sub>を意味し; 「D」は、IC<sub>50</sub> > 10 µMを意味し; 「ND」は、未測定を意味する)。

【0437】

10

20

30

40

50

【表 3 2】

表3

化合物番号	EHMT2 PEP (IC <sub>50</sub> μM)	EHMT1 PEP (IC <sub>50</sub> μM)	EHMT2 ICW (IC <sub>50</sub> μM)
1	A	A	C
2	A	A	B
3	A	A	B
5	A	A	B
6	C	C	D
7	A	A	B
8	A	A	A
9	A	A	B
10	B	A	B
11	B	B	C
12	C	C	C
13	A	A	B
18	B	B	C
19	A	A	B
21	C	C	D
22	C	C	D
23	B	C	C
24	A	A	A

【 0 4 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 3】

25	B	A	B
26	B	A	B
27	B	A	B
28	B	B	C
29	C	C	C
30	B	B	C
31	B	A	B
32	B	B	C
33	B	B	C
34	B	A	B
35	C	C	D
36	A	A	A
37	A	A	B
38	A	A	B
39	A	A	B
40	B	A	C
41	A	A	B
42	A	A	A
43	A	A	未測定
46	B	B	未測定
47	C	C	未測定
48	B	B	未測定
49	A	A	未測定
50	A	A	未測定
51	C	C	未測定
52	A	B	未測定
53	A	A	未測定
54	B	B	未測定
55	A	A	未測定
56	A	A	未測定

10

20

30

40

【 0 4 3 9】

50

【表 3 4】

57	C	C	未測定
58	C	C	未測定
59	A	A	未測定
60	C	C	未測定
61	D	D	未測定
62	A	A	未測定
65	B	B	未測定
66	C	C	未測定
67	C	D	未測定
68	C	C	未測定
69	C	C	未測定
70	A	A	B
71	A	A	C
72	A	A	C
73	A	A	B
74	A	A	A
75	A	A	A
76	C	C	C
84	A	A	B
85	A	A	A
86	B	B	B
87	A	A	未測定
89	A	A	未測定
92	A	A	B
93	A	A	未測定
94	B	B	未測定
95	B	A	未測定
99	A	A	B
100	B	B	C
135	D	C	未測定

10

20

30

40

【 0 4 4 0 】

50

【表 3 5】

136	D	C	未測定
137	D	D	未測定
138	C	B	C
139	C	B	C

10

## 【 0 4 4 1 】

本発明は、その趣旨または本質的な特徴を逸脱することなく他の特定の形態で実施することができる。したがって前述の実施形態は、あらゆる点で本明細書に記載の本発明に関する限定ではなく、例示と見なすべきである。このため本発明の範囲は、明細書本文ではなく添付の特許請求の範囲により示され、特許請求の範囲の均等範囲に属するすべての変更をその範囲内に包含することを意図している。

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

C 0 7 D 405/04 (2006.01)	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 405/12 (2006.01)	C 0 7 D 405/12	
C 0 7 D 403/06 (2006.01)	C 0 7 D 403/06	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
C 0 7 D 209/40 (2006.01)	C 0 7 D 209/40	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 7/06 (2006.01)	A 6 1 P 7/06	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/4184(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/407(2006.01)	A 6 1 K 31/407	
A 6 1 K 31/428(2006.01)	A 6 1 K 31/428	
A 6 1 K 31/404(2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/454(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4439(2006.01)	A 6 1 K 31/4439	

## (33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国，マサチューセッツ州 0 2 0 6 2 ， ノーウッド ， ルーズベルト アベニュー 1 3 2

審査官 水島 英一郎

## (56)参考文献

特表 2 0 0 2 - 5 4 3 1 8 3 ( J P , A )

特表 2 0 0 2 - 5 4 3 1 8 2 ( J P , A )

特表 2 0 0 7 - 5 0 9 0 5 8 ( J P , A )

特表 2 0 0 9 - 5 2 5 3 1 3 ( J P , A )

中国特許出願公開第 1 0 3 1 7 2 6 3 7 ( C N , A )

米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 2 7 4 6 6 0 ( U S , A 1 )

米国特許出願公開第 2 0 1 5 / 0 2 4 4 6 6 0 ( U S , A 1 )

Journal of Medicinal Chemistry , 1992年 , 35(1) , 163-172

Cell Death &amp; Disease , 2013年 , 4(Feb.) , e519

Bioorganic &amp; Medicinal Chemistry Letters , 2014年 , 24(17) , 4250-4253

European Journal of Organic Chemistry , 22 , 2014年 , 4837-4843

## (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D

C A p l u s ( S T N )

R E G I S T R Y ( S T N )